

ANNEE 1937

THÈSE

N° 197

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Claude MACREZ

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Licencié ès Sciences

Né le 4 sept. 1909 à Paris

**ETUDE DES EFFETS DE LA MORPHINE
SUR LA DIURÈSE
ET SUR LA DÉPURATION RÉNALE
EN PARTICULIER CHEZ LES CARDIAQUES**

TRAVAIL DES SERVICES

DE M. LE PROFESSEUR A. CLERC (CLINIQUE MÉDICALE DE LA PITIÉ)

ET DE M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU (HOSPICE DE BICÊTRE)

Président : M. A. CLERC, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1937

ANNEE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

{DIPLOME D'ÉTAT}

PRÉSENTÉE PAR

Claude MACREZ

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Licencié ès Sciences

ETUDE DES EFFETS DE LA MORPHINE SUR LA DIURÈSE ET SUR LA DÉPURATION RÉNALE EN PARTICULIER CHEZ LES CARDIAQUES

TRAVAIL DES SERVICES

DE M. LE PROFESSEUR A. CLERC (CLINIQUE MÉDICALE DE LA PITIE)

ET DE M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU (HOSPICE DE BICÊTRE)

Président : M. A. CLERC, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1937

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histolre naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	Marcel IABBE.
Clinique des maladies des enfants.....	LEREBoullet
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARJON.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANCON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

AMELINE	Pathologie chirurgicale.	MM.
BARIETY	Pathologie médicale.	DE GAUDART
BENARD Henri	Pathologie médicale.	D'ALLAINES
BERNARD Et	Pathologie médicale.	DE GENNES ...
BESANCON (J.)	Hydrologie.	GAYET
BOULIN	Pathologie médicale.	GIROUD
BULLIARD	Histologie.	HAGUENEAU ..
CATHALA ...	Pathologie médicale.	HALPHEN
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HAZARD
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN
DOGNON.....	Physique.	JOANNON
FEY	Urologie.	LACOMME
FUNCK-		LANTUEJOUL ..
BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.
GALLIARD	Parasitologie.	LELONG
GASTINEL	Bactériologie.	

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{lle} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI..	Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLAPET	Pathologie médicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.)..	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT.....	Physiologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.	
LARDENNOIS....	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR.....	
LIAN	
PASTEUR-	
VALLERY-RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER ...	
HEITZ-BOYER ..	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	
ECALLE	
LE LORIER	} Clinique obstétricale
LEVY-SOLAL ..	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé ...	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON MAITRE

le Professeur H. VAQUEZ

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. CLERC
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

- 1927-1928. Monsieur le Professeur GOSSET.
Monsieur le Professeur WIDAL (*in memoriam*).
1928 Monsieur le Docteur LOUIS RAMOND.

Externat

- 1929-1930. Monsieur le Docteur GEORGES LABEY.
1930-1931. Monsieur le Docteur PAISSEAU.
Monsieur le Professeur Agrégé GUY-LAROCHE.

Internat

- 1931 (Ext. Pr.). M. le Professeur VAQUEZ (*in memoriam*).
1933-1934. Monsieur le Docteur M.-P. WEIL.
Monsieur le Docteur PARAF.
Monsieur le Docteur CELICE.
1934-1935. Monsieur le Docteur PAISSEAU.
Monsieur le Professeur Agrégé GUY-LAROCHE.
1935-1936. Monsieur le Professeur Agrégé J. TROISIER.
Monsieur le Professeur CLERC.
1936-1937. Monsieur le Professeur Agrégé R. MOREAU.

A Monsieur le Professeur Agrégé MOUQUIN

A Monsieur le Professeur Agrégé BARIETY

INTRODUCTION

Le thème qui anime la présente étude est une question pratique : celle de savoir s'il est permis de prodiguer sans arrière-pensée aux cardiaques les bienfaits que la morphine est capable de leur procurer.

La question, vieille de plusieurs siècles, garde un intérêt singulier du fait que l'opium, « nepenthès » dont Sydenham a exalté les vertus cordiales, ne mérite pas d'être réservé seulement aux malheureux malades, évoqués par HUCHARD, « qui, lorsqu'ils ont cessé de vivre, n'ont en réalité que fini de mourir » ; — du fait surtout qu'il trouve, à la fois, chez les cardiaques, ses plus pressantes indications et ses contre-indications les plus catégoriques.

Il peut sembler hors de saison de revenir sur ce sujet depuis que, condamné par HUCHARD, l'opium a été réhabilité par VAQUEZ et son école. Ce dernier, notre Maître regretté, a bien montré et définitivement prouvé que, au cours des accidents paroxystiques de l'insuffisance ventriculaire gauche, la morphine ne tue pas les cardiaques ; qu'elle ne les plonge pas dans le coma urémique ; qu'elle n'achève pas leur anurie ; que les incidents signalés ne sont que coïncidences malheureuses, survenant malgré elle et non à cause d'elle.

Mais la condamnation de HUCHARD qui reste gravée dans les esprits (peut-être trouverons-nous une raison à cette longue souvenance) se fondait sur deux arguments : « Elle (la morphine) est *inutile* parce qu'elle ne peut rien contre l'état cardioplégique... », « elle est *dangereuse* parce qu'elle entrave la diurèse ». VAQUEZ a ruiné le premier argument ; pour le second, il s'est borné à indiquer que, dans les acci-

dents paroxystiques, la menace problématique de la morphine pour le rein ne pèse guère en regard de l'urgence du moment. Ce reproche, plus éludé que réfuté, entretient l'arrière-pensée évoquée dès la première phase de cette introduction. Il ne peut rester négligé pour les cas moins aigus où un danger cardiaque moins immédiat n'autorise pas à s'exposer aux mêmes risques.

Aucun tort ne saurait être plus grave pour un médicament cardiaque que celui de compromettre le fonctionnement rénal : en effet, ce fonctionnement est toujours plus ou moins précaire, sinon déjà entravé, du fait même du trouble circulatoire. De nombreuses études ont prouvé qu'un cardiaque en dehors même de l'asystolie rénale typique, se comporte toujours, à quelque degré, comme un rénal. Et chez de tels malades la fonction rénale ne doit être compromise à aucun prix car elle résume tous les espoirs de la thérapeutique. Il est superflu, sans doute, de répéter à ce sujet que les médicaments cardiaques sont appréciés avant tout sur leur valeur diurétique, et que le pronostic de la défaillance cardiaque se mesure au bocal d'urines. Voilà pourquoi tous les auteurs qui entreprennent de plaider pour l'emploi de la morphine chez les cardiaques, en particulier VASSE dans une récente thèse très documentée, s'attachent d'abord à faire justice de cette « légende » que la morphine gêne le rein.

Tels sont aussi les motifs pour lesquels notre étude sur les effets de la morphine se limite à la fonction rénale, et aux cardiaques.

De nouvelles recherches sur ce sujet apparaîtront sans doute, aux temps présents, superflues ; nous ne les aurions pas entreprises si nous avions trouvé, pour établir notre religion sur cette question de pratique, d'autres renseignements que des documents confus et des opinions aussi catégoriques que contradictoires.

Certes, dans ce débat ont été présentés des faits cliniques et expérimentaux. Mais ils étonnent par leur petit nombre ; par leur manque de précision, en particulier quant à la

diurèse ; par la diversité des conclusions qu'ils appuient. Les opinions publiées antérieurement par des cliniciens éminents ne suffisent pas à emporter la conviction car elles laissent trop sentir combien elles se fondent, non sur une étude critique de la question, mais sur des remarques fortuites, cueillies en passant à la visite du matin, chez des malades dont l'état avait justifié dans la nuit l'apaisement de la morphine. Jusqu'ici les effets de la morphine n'ont guère été observés (sur la fonction rénale) que subordonnés à la thérapeutique ; et comme, en principe, ce calmant n'est pas prescrit sans motif, on trouve mis à son compte toutes les conséquences de l'incident qui a décidé de son emploi.

Aussi, n'avons-nous pas jugé inopportun d'examiner en une enquête systématique, s'il n'est pas, pour prescrire ou proscrire la morphine chez les cardiaques, d'arguments plus exacts que l'impression clinique, ou quelque obscur sentiment que d'aucuns taxent de routine, pour ne pas dire superstition.

*
* *

Le présent travail se propose avant tout d'apporter des documents tout ensemble cliniques et expérimentaux concernant l'influence de la morphine sur la dépuration rénale chez les cardiaques.

Pour se conformer aux vues pratiques assignées, notre travail devait tendre à préciser la valeur de la fonction urinaire globale beaucoup plus que l'état du parenchyme lui-même, ou le jeu de mécanismes rénaux ou extra-rénaux. Il ne prétend pas épuiser ce vaste sujet qui participe de deux domaines distincts :

- 1° le fonctionnement du rein chez les cardiaques ;
- 2° l'action de la morphine sur le rein. ♦

Chez l'homme, nous avons étudié avant tout la diurèse, persuadé qu'une courbe d'urines rigoureuse constituerait déjà, à elle seule un document nouveau sur le sujet. Nous nous sommes efforcé d'apprécier, en particulier, l'influence de

la morphine sur la polyurie obtenue par les divers médicaments cardiaques.

En outre, le fonctionnement rénal a été exploré systématiquement à l'égard de l'eau, de l'urée, des chlorures selon les méthodes modernes.

Une enquête de ce genre ne pouvait rien démontrer si elle n'était menée de manière quasi-expérimentale, c'est-à-dire avec contrôles et contre-épreuves : les objections et les doutes, on ne saurait trop le répéter, prennent leurs racines non pas dans les faits, mais dans leur interprétation ; aussi notre travail devait-il se résumer à tenter de mettre en évidence des effets qui ne puissent être attribués à quelque circonstance autre que l'administration de morphine, à un incident clinique par exemple.

La difficulté fut de trouver des sujets assez stables pour que les épreuves de contrôle acquièrent la valeur de témoins, assez atteints pour donner des résultats démonstratifs. Ce qui explique que les résultats cliniques trop imprécis ont dû être complétés par une expérimentation plus rigoureuse, chez l'animal.

Notre expérimentation a porté sur des chiens et sur des lapins. Chez le chien furent étudiés les effets immédiats de la morphine, injectée dans les veines, sur le débit urinaire et le volume du rein. Les déboires que réservent les expériences sur la diurèse nous ont révélé pourquoi les travaux sur ce sujet restent si peu nombreux.

Chez le lapin, nous avons essayé de saisir, sous l'influence de cures prolongées, les modifications de l'azotémie ainsi que les altérations histologiques du parenchyme rénal.

*
* *

Nos recherches ont été conçues et poursuivies à l'Hôpital de la Pitié dans le service du Professeur CLERC, qui nous a procuré tout le nécessaire pour les mener à bien ; son appui ne nous a jamais fait défaut ; son accueil bienveillant aurait

seul suffi à lui acquérir notre attachement à jamais dévoué. Dans son laboratoire personne n'a ménagé sa peine pour nous aider. Nous devons des remerciements particuliers à M. le Docteur BASCOURRET, qui fut l'instigateur de cette thèse. MM. PARIS et STERNE, pour l'expérimentation; Mlle le Docteur GAUTHIER-VILLARS, pour l'anatomie pathologique; Mme ESTEVENON, pour la pratique du laboratoire, nous ont été d'un grand secours, dont nous avons abusé.

Nombre d'observations ont été recueillies à l'Hospice de Bicêtre, dans le service du Professeur Agrégé MOREAU, qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous diriger de ses conseils toujours précieux; nous nous félicitons d'avoir pu bénéficier de son enseignement et de ses exemples en notre dernière année d'Internat.

A lui, comme à tous nos Maîtres qui, en maintes occasions, nous ont honoré de leur sûr soutien, et, plus particulièrement, au Professeur Agrégé MOUQUIN, au Professeur Agrégé GUY-LAROCHE et au Docteur CÉLICE, nous restons attaché par une reconnaissance qui n'est pas seulement respectueuse.

*
**

L'exposé de nos recherches se divise tout naturellement selon les chapitres suivants :

I. — Revue historique, chapitre préliminaire qui relate les diverses opinions contradictoires, et en définitive incertaines sur le sujet; ce chapitre s'attache surtout à dégager les arguments qui fondent les opinions et motivent les revirements.

II. — Partie clinique, où sont rappelés d'abord les principes qui ont présidé au choix des malades et des techniques. Pour chacune des épreuves retenues sont discutés les renseignements qu'on peut en attendre chez des sujets aussi particuliers que des cardiaques oliguriques et œdémateux.

Suivent les observations cliniques rapportant l'histoire du malade, son état cardiaque et rénal, les épreuves effectuées, conclues par un résumé des faits qu'elles donnent à retenir.

Un dernier chapitre groupe les résultats cliniques et prépare les conclusions.

III. — Partie expérimentale consacrée surtout aux recherches poursuivies chez le chien ; exposant les techniques, les protocoles et enfin les conclusions ; ces résultats sont ensuite confrontés avec ceux obtenus, antérieurement, par les rares auteurs qui ont étudié expérimentalement la diurèse.

Un court chapitre consigne les protocoles d'expériences sur le lapin.

IV. — Commentaires d'ensemble orientés surtout vers *les déductions thérapeutiques*.

V. — Conclusions générales.

REVUE HISTORIQUE

Parmi les multiples opinions, mal accordées, émises sur l'opium et ses dangers rénaux, celle de HUCHARD marque une étape dominante.

— 1° *Jusqu'en 1892, l'usage de l'opium chez les cardiaques se développe, de plus en plus en faveur.*

— 2° *Vers 1895, HUCHARD, en un revirement soudain, établit le dogme que la morphine paralyse la sécrétion rénale et qu'elle est dangereuse, en cas d'œdème aigu du poumon.*

— 3° *VAQUEZ et ses élèves s'emploient à vaincre cette méfiance à l'endroit de la morphine chez les cardiaques.*

Pour l'opium, la menace rénale apparaît comme une notion fondamentale et plus encore familière : on pense la trouver parmi les premières qui se soient imposées à tous ceux qui ont usé de ce « médicament vieux comme la médecine elle-même », et étudié la morphine, le premier alcaloïde isolé (SERTUERNER, 1817).

En fait, l'action sur le rein resta longtemps négligée, tenue pour accessoire, peu digne d'intérêt ; elle fut la dernière à quitter le rang des actions secondaires citées seulement pour mémoire. Il faut atteindre 1895 pour trouver énoncé en termes formels, par HUCHARD [67] que « la morphine paralyse le rein ».

Jusque-là, l'opium connu depuis SYDENHAM (1624-1689) comme l'un des meilleurs cordiaux que nous possédions, était employé chez les cardiaques avec une vogue grandissante. Aussi la condamnation articulée par HUCHARD peut-elle étonner et par sa date tardive et par son éclat inattendu, aux allures de revirement. Mais elle surprend surtout par

l'accueil quasi religieux qu'elle reçut et qui, presque aussitôt l'institua en dogme.

C'est le fond du présent chapitre que de dégager quels arguments si décisifs ont été l'occasion de ce décret et ont pu lui assurer un tel écho.

Il convient d'abord de retracer brièvement comment à mesure qu'il fut mieux connu, l'opium se recommanda davantage chez les cardiaques ; comment HUCHARD lui-même, loin de combattre cet emploi, s'attacha d'abord à en étendre les indications, presque sans réserve.

Un second paragraphe expose que, si les effets de l'opium sur le rein n'ont pas tempéré cet enthousiasme, ce n'est pas qu'ils fussent ignorés : les documents tant cliniques qu'expérimentaux ne manquent pas à ce sujet.

Les circonstances du revirement de HUCHARD pourront être alors évoquées dans l'espoir d'y trouver des documents nouveaux et décisifs.

Un dernier paragraphe indiquera comment l'opium, grâce à l'autorité de VAQUEZ, a pu s'affranchir de l'interdit de HUCHARD et reprendre comme médicament cardiaque, son développement initial. Nous terminerons en citant les travaux récents et les diverses opinions qu'ils appuient.

Etudes sur les opiacés, jusqu'à Huchard

Depuis que l'emploi de l'opium, pratiqué depuis longtemps par les thérapeutes grecs et arabes, a été introduit en Europe par l'omniscient et paradoxal Théophraste PARACELSE (1493-1541), la destinée de cette drogue fut, comme le remarque FONSSAGRIVES, dans l'article si riche qu'il a rédigé pour le Dictionnaire Dechambre, « de fournir pour toutes les théories médicales un terrain de controverse et un pivot d'argumentation ». Il en a été beaucoup parlé ; à tel point que Claude BERNARD a cru opportun d'annoncer au début de sa communication à l'Académie des Sciences, en 1864, que « peut-être tout n'a pas été dit sur l'opium ».

Les travaux furent donc nombreux et ils ne tardèrent pas

à pousser au delà des vertus antinévralgiques et dormitives de la drogue : déjà en 1757, parut à Breslau un ouvrage de Balthazar DE TRALLES, qui mérite de compter parmi les plus complets : « *Opii usus salubris et noxius in morborum medela solidis et certis principiis superstructus* ».

SYDENHAM, en 1674, avait vanté le premier, les vertus cardiaques de l'opium, et ses paroles sont prises en exergue par tous ceux qui ont écrit sur cette matière.

Au XVIII^e siècle, BORDEU, dans ses études sur « le pouls par rapport aux crises » (1734), insiste encore sur les bons effets cardiovasculaires, suivi par CULLEN (*Traité de matière médicale*, 1790) et BROWN (1735-1788).

A la suite de HUFELAND, dont le « *système de médecine pratique* » fut publié en 1800, l'opium prend rang parmi les médicaments cardiaques.

Il fut déprécié pour un temps, sous le règne du contro-stimulisme de BROUSSAIS. Mais les études reprennent bientôt et se multiplient avec Clifford ALLBUTT (1869) [27 bis], GUBLER (1877) [48], BORDIER (1868), VIBERT (1875) [127], HERVOUET (1891) [55].

Si ces divers auteurs, entre autres, n'ont observé, concernant la fonction rénale, aucun effet digne d'être noté, la raison n'en est certes pas dans la faiblesse des doses employées : VIBERT administre la morphine jusqu'à ce que la pupille devienne presque punctiforme (« *De l'iris considéré comme manomètre de la morphine* ») montant ainsi jusqu'à neuf centigrammes en 24 heures ; une malade de GUBLER souffrant d'insuffisance aortique rhumatismale, moribonde, en anasarque, reçut chaque jour pendant plusieurs mois, quatre centigrammes de chlorhydrate de morphine sous-cutanés, atteignant huit centigrammes certains jours, grâce à quoi elle prit l'air d'une « enseigna de santé » ; certains cas cités par HERVOUET concernent des doses de cinq centigrammes.

Bien plus, parmi tous les cardiaques traités largement par les opiacés, certains sont notés comme albuminuriques et il est à croire qu'il s'en trouva bon nombre de rénaux.

TOUT CECI PROUVE QUE, LES EFFETS DE LA MORPHINE SUR LA FONCTION RÉNALE RESTENT ASSEZ EFFACÉS PUISQU'ILS ONT PU NE PAS S'IMPOSER A DE BONS OBSERVATEURS.

Les expérimentateurs, de leur côté, jusqu'à la fin du XIX^e siècle, n'avaient guère eu l'attention attirée sur les reins.

Claude BERNARD, dans sa communication à l'Académie des Sciences concernant ses « *recherches expérimentales sur l'opium et ses alcaloïdes* », attribue aux divers dérivés de l'opium dans le dessein de les classer, trois actions fondamentales : soporifique, excitante ou convulsivante, toxique

HUCHARD, dans ses études, fait principalement état des résultats expérimentaux de GSEIDLEN (1868), VULPIAN (*Leçons sur l'appareil vasomoteur* (1875), LABORDE (1877), PICARD (1878). Ces recherches portent sur l'action cardiovasculaire du médicament et établissent trois effets importants :

- « l'excitation des battements cardiaques » ;
- « la dilatation passive des artères » ;
- « l'abaissement de la pression sanguine ».

En Allemagne, WITKOWSKI (1877) [132], étudiant l'action de la morphine, observe les effets nerveux, les modifications du pouls, de la tension artérielle, sans rien signaler au sujet du débit urinaire ou du rein.

En somme, jusqu'à la fin du XIX^e siècle les travaux cliniques et expérimentaux s'employèrent à vanter les bienfaits de l'opium et à en répandre sans réserve l'usage chez les cardiaques, plus particulièrement pour lutter contre la douleur de l'angine de poitrine (HEBERDEN, HUCHARD, 1883) et contre les suffocations.

Ce fut l'œuvre de HUCHARD que de répéter bien haut que :

« La morphine fait respirer ;

« L'opium est le meilleur des médicaments eupnéiques que nous possédions, et que, à cet égard, il doit être employé dans toutes les maladies où le symptôme dyspnée prédomine (1878) [59] ;

« L'opium produit les meilleurs résultats dans les dysp-

nées paroxystiques, celles de l'asthme, des affections cardiaques, de l'urémie, de la phtisie pulmonaire (« De la guérison rapide des accès d'asthme par l'emploi des injections hypodermiques de morphine, et de l'action eupnéique de l'opium », 1878) ;

« Il faut donner la préférence à l'injection sous-cutanée de morphine et les doses massives doivent être employées sans crainte (« Médication opiacée dans l'anémie cérébrale », 1878). »

Notons qu'aucune réserve n'est apportée, pas même au sujet de l'œdème aigu du poumon, bien individualisé pourtant comme accident des cardiaques, depuis 1879 et surtout depuis 1890 grâce à BOUVERET et HUCHARD lui-même [63].

Bien plus la morphine se trouve spécialement recommandée dans le mal de Bright, surtout dans celui qui se complique d'urémie « puisque les travaux de CUFFER donnent à penser que la dyspnée est liée dans ces cas à une anémie encéphalique et bulbaire et que, contre l'ischémie cérébrale, l'opium produit de merveilleux effets », dit HUCHARD [60].

Notions acquises sur les effets rénaux de la morphine, jusqu'à Huchard

Dans les divers travaux qui viennent d'être passés en revue, l'action des opiacés sur le rein, n'apparaît pas et de loin, au premier plan ; elle s'y trouve toutefois citée parmi les accessoires.

Les effets sur le *débit urinaire* lui-même sont fort mal précisés, mentionnés très rarement, très différemment appréciés, surtout dans les observations concernant des cardiaques. Les troubles vésicaux sont plus régulièrement signalés : « Douleurs constrictives violentes irradiant vers le périnée, l'anus et l'urètre, spasmes avec rétention d'urine... » (Expériences de SPRAEGEL, CHARVET, WELPEER).

Nombre d'observateurs relatent (nous ne nous astreignons pas ici à suivre l'ordre des dates) que la morphine,

loin de paralyser la diurèse, l'améliore et chasse les œdèmes.

— HERVOUET : « ...et relevant la force du cœur elle peut provoquer la diurèse ; cette diurèse n'est jamais considérable ».

— CLIFFORD-ALLBUTT : « Il y a peu d'effet direct sur l'anasarque et la sécrétion urinaire, mais la morphine permet aux autres médicaments d'agir ».

— GUBLER : « Elle n'empêche pas la caféine de faire monter la quantité d'urine des 24 heures, en trois ou quatre jours, à plus de 4 litres ».

A l'opposé de ceux-là, certains auteurs contestent l'action diurétique de la morphine, mais bien discrètement encore. TROUSSEAU et BONNET par exemple, en 1832 [121] estiment que cet effet (diurétique) se montre surtout à la suite de l'usage intérieur, et encore dans le cinquième des cas seulement, et que la diminution est plus commune que l'augmentation. Déjà BALTHAZAR DE TRALLES signalait avec soin la propriété qu'a l'opium de produire l'oligurie. Et ce médicament fut employé contre la polyurie du diabète insipide : HAYEM a communiqué à la Société de Biologie, en 1876, l'observation d'un polyurique qui rendait 4 lit. 800 d'urines contenant 15 gr. 80 d'urée ; sous l'influence de l'opium administré pendant 40 à 45 jours à des doses de 10 à 20 centigrammes, l'urine s'abaisse à 1 lit. 900 contenant 12 gr. 10 d'urée ; HAYEM remarque d'ailleurs que cet effet sur la polyurie du diabète insipide ne prouve nullement une action sur le rein.

En fait l'*oligurie* fut remarquée surtout chez les morphinomanes.

LEVINSTEIN [82] dans son importante étude clinique et expérimentale, écrit : « Il n'est pas rare de trouver la quantité d'urines diminuée, le poids spécifique de ce liquide varie dans des limites les plus extrêmes ; on peut observer des urines d'une densité de 1,004 à 1,038 ». Il est à noter que, dans le texte des 34 observations cliniques citées dans

cet ouvrage, l'oligurie ne se trouve jamais consignée, ce qui prouve qu'elle est restée pour le moins discrète. Elle peut d'ailleurs s'expliquer en partie par ce fait que l'intoxiqué boit peu (MORAT).

Plus que les observations cliniques, les protocoles expérimentaux signalent la diminution du débit urinaire. Ceux de LEVINSTEIN, concernant une trentaine d'animaux (chiens, lapins, pigeons) indiquent par exemple :

I. Petite chienne, 12 centigrammes de morphine, sous-cutanés quotidiens : « excrétion urinaire très faible ».

VII. Lapin, 18 centigrammes par jour pendant 5 semaines : « l'excrétion urinaire a lieu tous les deux jours ».

XI. Lapin, 15 centigrammes par jour pendant 13 jours : « l'animal rend peu d'urines ».

Léopold CALVET [20] ne donne aucun renseignement sur la diurèse des huit chiens auxquels il injectait, dans la veine, 0,05 à 0,15 de morphine de cinq en cinq minutes. Mais, pour un chien (IX) qui reçut, sous la peau, vingt centigrammes durant un mois et demi, il note : « Il y a au début une excitation notable et un degré sensible de polyurie — mais les urines ne tardent pas à devenir rares et elles finissent même par se supprimer complètement ; ainsi l'anurie était telle que nous avions grand peine dans les derniers temps, à l'aide de la sonde, à retirer quelques gouttes d'urines ».

Un trouble, plus que les modifications du volume urinaire, attirera l'attention sur les effets rénaux de l'opium : *l'albuminurie* ⁽¹⁾.

Elle fut observée chez les morphinomanes uniquement, pour des doses quotidiennes de 0,50 à 2 grammes du toxique. Aux sept observations de LEVINSTEIN, HUCHARD en ajoute trois personnelles, concernant des taux d'albumine établis en permanence entre 1,50 et 4 grammes par litre.

(1) Noter que, à cette époque, il n'est point question d'intégrer l'albuminurie dans un syndrome urinaire de néphrite signé, par exemple, par la présence de cylindres granuleux.

Cette albuminurie a été reproduite expérimentalement par LEVINSTEIN sur 7 lapins et 2 chiens. Voici un de ces cas : « On fait pendant 7 jours, à une grosse chienne, une injection de 20 cg. de morphine par jour. Déjà au 3^e jour l'urine, normale auparavant, contient de grandes quantités d'albumine. Le 5^e jour, elle devient sanguinolente et reste telle le 6^e jour. On peut voir au microscope, outre des hématies, des globules de pus. L'animal meurt le 7^e jour. L'autopsie faite immédiatement après fit voir *les deux reins fortement hyperémiés* ».

Cette albuminurie des morphinomanes a pour caractères d'être abondante, mais inconstante, bien moins commune que celle qui apparaît dans presque tous les cas à la période d'abstinence. Elle a été diversement interprétée :

HUCHARD conteste l'action directe sur les plexus qui enlacent l'artère rénale (par des effets comparables à ceux obtenus par WITTICH par la section de ces plexus). « Il faudrait démontrer une action spéciale et presque élective de la substance toxique sur les plexus rénaux ; cette preuve n'a pas encore été faite [64] ». Il distingue deux sortes d'albuminurie morphinique. L'une serait transitoire, peu abondante, indépendante de toute lésion rénale, liée sans doute à l'action du toxique sur le centre bulbaire. L'autre persisterait davantage, sujette à variations fréquentes, susceptible de devenir permanente. Elle résulterait d'une congestion rénale passive, secondaire à l'hypotension que produit la morphine. « En effet, par l'intermédiaire d'hypotension, la morphine détermine des congestions passives répétées ou permanentes du côté de certains organes, et surtout du côté de l'appareil rénal, et peut aboutir à la production d'une néphrite parenchymateuse ». Ainsi cette albuminurie serait-elle, dans son origine, plus cardiaque que rénale.

En définitive vers 1890, les documents cliniques et expérimentaux ne manquaient pas pour donner la notion d'un trouble apporté à la fonction rénale par les opiacés. Les preuves en étaient :

- la réduction du débit urinaire ;
- l'albuminurie des morphinomanes ;
- l'hyperémie considérable des reins constatée chez certains animaux d'expérience (LEVINSTEIN).

Mais ces documents, très restreints, peu décisifs, ne désignaient ces désordres rénaux que comme des effets accessoires dont il n'est guère à se soucier en pratique. Pour s'en persuader il suffit de consulter deux ouvrages d'ensemble datant de la fin du XIX^e siècle : les articles de FONSSAGRIVES sur morphine et opium dans le Dictionnaire Dechambre (1875) et la thèse de GUINARD (1898) (*Etude expérimentale de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine*).

FONSSAGRIVES, qui signale l'oligurie produite par l'opium, insiste surtout, à l'égard de la morphine, sur les sécrétions sudorales et mucipares et se borne, pour la diurèse, à exprimer un sentiment personnel, plus qu'un avis motivé : « Il me paraît probable que l'activité du rein doit être amoindrie par l'hypercrinie sudorale ».

GUINARD étudie en détail l'action de la morphine sur le cœur, la tension artérielle et les vaisseaux ; mais dans aucune des 728 pages de son volumineux ouvrage nous n'avons pu relever une mention concernant la diurèse ou le rein.

De tels documents, on le conçoit, ne devaient point gêner HUCHARD pour vanter les bienfaits de l'opium chez les cardiaques et chez tous les malades « dont le symptôme majeur est la dyspnée », pour préconiser et établir l'usage de ce médicament : « Il faut affirmer bien haut, qu'aucun danger n'est à redouter, surtout si ces injections sont toujours réglées et sévèrement dirigées par le médecin » [59].

En effet, le mal de Bright, à cette époque, n'était pas tenu pour une contre-indication sérieuse ; et si quelques incidents étaient redoutés, on ne les attendait pas, en tous cas, au rein — pour GUBLER, par exemple, l'écueil des doses excessives de morphine est l'engourdissement ou la somnolence.

Seul Clifford ALLBUTT émet une réserve : « Il faut faire attention aux urines, toutefois je pense qu'il n'y a pas grande crainte à avoir si l'albumine est secondaire à l'affection cardiaque, à moins d'avoir des raisons de supposer qu'il existe une grande congestion rénale » (The Practitioner, tome III, p. 342).

Parmi les conclusions de la thèse très documentée de HERVOUET (Paris, 1891) sur « l'emploi de la morphine dans les maladies de cœur », on lit : « 4° La présence d'albumine dans les urines n'est pas une contre-indication à l'emploi de la morphine lorsque cette albumine dépend de l'affection cardiaque ; d'ailleurs les bons résultats obtenus par différents auteurs dans l'urémie à forme dyspnéique montrent qu'il ne faut pas exagérer le danger de la morphine dans le mal de Bright ».

HUCHARD prétend que les meilleurs résultats s'obtiennent chez les aortiques au teint blafard (c'est-à-dire chez les scléreux) et nombre de ses observations concernent des cardio-rénaux manifestes. Ses seules réserves sont pour les affections mitrales, en opposition formelle sur ce point, avec CLIFFORD-ALLBUTT. Il n'envisageait en 1878, que les risques de morphinomanie, pour les négliger catégoriquement d'ailleurs [59].

Ainsi, vers 1890, on ne citait guère de contre-indication au large emploi de la morphine. Certes, on ne pouvait ignorer les cas malheureux où la mort a suivi de près une injection de morphine, tels que ceux rapportés par RNEBERG [108], VIBERT [127] et par HUCHARD lui-même. Ces cas, en France comme à l'étranger (ROSENBACH) [107] sont interprétés comme des coïncidences fâcheuses, la mort survenant non par la faute de la morphine, mais malgré elle ; coïncidences auxquelles on reste toujours exposé, chez les aortiques surtout. Pour cette raison, VIBERT recommande d'être plus réservé chez les cardiaques « en raison de leur disposition à mourir subitement, car on ne manquerait pas d'en accuser le traitement ».

A ce sage avis, que HUCHARD contresigna en 1892 [65] pour l'oublier peu après, un exemple illustre devait conférer un caractère de prophétie.

Le revirement de Huchard

L'interdit catégorique que, en 1895, HUCHARD lance contre la morphine dans le traitement de l'œdème aigu du poumon, est donc pour le moins, inattendu, d'autant plus qu'il n'est nullement présenté à la manière de la palinodie de Stésychore : « J'ai démontré (1) que dans l'angine de poitrine à forme asphyxique, c'est-à-dire dans la sténocardie accompagnée ou suivie de tous les symptômes de l'œdème aigu du poumon, l'usage de la morphine est particulièrement dangereux et contribue certainement, pour sa part, à précipiter la terminaison fatale. La morphine est *inutile* parce qu'elle ne peut rien contre l'état cardioplégique et contre l'œdème pulmonaire ; elle est *dangereuse* parce qu'elle contribue à accentuer les phénomènes de parésie broncho-pulmonaire et qu'elle entrave la diurèse » [67]. HUCHARD répète les mêmes paroles, mot pour mot, à l'Académie de Médecine (27 avril 1896).

A sa suite, BROUARDEL et DIEULAFOY insistent encore sur les dangers de la morphine au cours de l'œdème aigu du poumon.

Dès lors s'ouvre une ère de méfiance à l'égard de la morphine et Ch. FIESSINGER par exemple, en viendra à écrire en 1912 [40] : « Dernièrement l'auteur d'un travail inaugural conseillait à nouveau, à titre d'antidyspnéique, la prescription de morphine dans les affections mitrales, recommandait la dose de un centigramme. Nous ne saurions trop protester contre semblable audace. Nous avons cité l'histoire de ce mitral asystolique qui reçut par erreur, au lieu de un milligramme, dose prescrite, un centigramme de morphine

,1) Nous n'avons pu trouver à ce sujet qu'un article de HUCHARD daté de 1892, intitulé « Les médications inutiles ou dangereuses dans l'angine de poitrine » [66], aucune allusion n'y vise la morphine ou les opiacés, le mot même ne paraît pas.

par injection sous-cutanée. Du coup, il s'endormit pour 24 heures consécutives, ne se réveillant qu'une heure avant sa mort pour rappeler aux siens ses volontés dernières. »

Sans nous écarter de notre sujet, examinons quels documents nouveaux ont conduit HUCHARD à émettre cette opinion nouvelle : « La morphine entrave la diurèse ».

Lui-même n'en invoque aucun, ou plus exactement il s'appuie sur ses travaux antérieurs (nous en avons rapporté plus haut la tendance), et en particulier sur l'article [65] où il donne les mains aux conclusions de HERVOUET. Il n'avait acquis vraisemblablement aucune donnée expérimentale récente : une preuve en est que, dans une revue de 1909 [69], parmi les divers articles qu'il consacre aux effets de la morphine, il n'en réserve aucun pour l'action rénale, associant encore l'albuminurie à l'action hypotensive. Comme données cliniques il rappelle seulement les quelques cas malheureux qu'il interprétait autrefois, avec VIBERT, comme des coïncidences survenues « malgré » la morphine.

En revanche il est une observation célèbre, toute récente alors, à laquelle HUCHARD ne fait aucune allusion, mais qui, à n'en pas douter, restait présente à tous les esprits :

« Le 16 août 1893, CHARCOT fut enlevé en quelques instants par une crise d'œdème aigu pulmonaire [87] ».

DEBOVE en donne le récit en ces termes [31] :

« Qu'on me pardonne de rappeler un exemple dont je ne
« puis m'empêcher de revoir par la pensée les conditions
« tout particulièrement douloureuses pour moi. Il s'agissait
« de l'un de nos collègues, d'un Maître illustre, en compa-
« gnie duquel les circonstances m'avaient placé à ce mo-
« ment. Atteint d'une lésion aortique, il avait eu, depuis
« quelque temps, assez souvent des crises de dyspnée se
« terminant par l'expectoration d'une petite quantité de
« liquide albumineux. Il fut pris subitement en voyage ⁽¹⁾
« et pendant la nuit, d'une crise aiguë pour laquelle il s'em-

(1) Au lac des Settons.

« pressa de me faire appeler. Je le trouvai assis sur son lit
« avec une dyspnée excessive et rendant abondamment par
« la bouche un liquide spumeux albumineux. Je l'auscultai
« alors et reconnus dans le poumon un gargouillement in-
« tense produit par des râles de toute dimension. La dysp-
« née augmenta rapidement et, en une demi-heure, la mort
« survint. Or, fait à noter, il n'y avait jamais eu antérieure-
« ment d'angine de poitrine chez cet illustre malade à ja-
« mais regretté » ⁽¹⁾.

Nous tenons de M. le Docteur SOUQUES le précieux renseignement que CHARCOT pris de malaise, ayant frappé à la cloison pour alerter ses voisins, STRAUSS et DEBOVE, demanda une piqûre de morphine que lui fit DEBOVE, à une dose que nous ignorons. DEBOVE et STRAUSS passèrent ensuite dans la pièce voisine, pour discuter du cas, sans doute. Quand ils revinrent, CHARCOT était mort, sur un fauteuil, les mains crispées sur ce fauteuil, une écume albumineuse aux lèvres. Le tout avait duré, en effet, une demi-heure.

Il n'est peut être pas sans intérêt de rapprocher ces deux dates: août 1893, mort de CHARCOT; novembre 1895, opinion nouvelle de HUCHARD.

Travaux et opinions modernes

Ce nonobstant, la morphine n'en continue pas moins à donner à l'étranger, chez les cardiaques, d'heureux effets rapportés en particulier par EWALD (1901) et ROSENBACH (1904).

L'albuminurie des morphinomanes est niée par PICHON, RÉGNIER, SOLLIER, MORAT (1910). L'oligurie est attribuée à ce que l'intoxiqué boit peu (MORAT). Il se trouve des auteurs pour écrire, comme SOULIER en 1909 : « Il ne faut pas hésiter à employer les injections de morphine contre la cépha-

(1) En fait il ressort de nombreux témoignages (souvenirs de LÉON DAUDET entre autres) que Charcot souffrit d'accès angineux, certain particulièrement dramatique le surprit au cours d'une leçon clinique — pour lesquels il fut traité par Potain.

lalgie des brightiques, des urémiques, tout en évitant le plus possible l'abus ». Ainsi, contre l'interdit de HUCHARD, une réaction se dessine.

Et VAQUEZ, en réhabilitant enfin par l'exemple et par la parole, de manière « quasi-révolutionnaire » (LAUBRY) la morphine dans le traitement de l'œdème aigu du poumon, a prétendu simplement « dissiper un malentendu, une sorte de prévention ».

Il faut d'ailleurs noter que ce second revirement se produisait avant que soit niée l'entrave à la sécrétion urinaire qui avait motivé le premier revirement : la réduction de la diurèse fut encore admise pendant un temps, mais non plus tenue pour redhibitoire. LAUBRY et ESMEIN écrivent ainsi, en 1918 [79] : « Le spectre des éliminations salutaires ou dépuratives qu'on ne saurait suspendre sans danger, n'existe pas. Et dès lors, puisqu'on peut mettre au second plan l'influence inhibitrice de la morphine sur la sécrétion urinaire, son rôle sur les centres nerveux et en particulier les centres vasomoteurs, doit être pleinement utilisé ».

En une seconde étape, la réalité même de cet effet inhibiteur fut mise en doute. Dans son *Traité des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, daté de 1925, LAUBRY achève la réhabilitation de la morphine : « L'opium favorise l'action des médicaments électifs du cœur, mêmes des diurétiques et provoque quelquefois contrairement à ce que laisserait croire son action paralysante sur les sécrétions, une polyurie inattendue ».

Cette dernière opinion de l'innocuité de la morphine pour la dépuration rénale s'est trouvée confirmée par un certain nombre de travaux récents (1).

Recherches de Haines et Milliken (1925). Ces urologistes américains, constatant que « les traités de physiologie donnent vraiment peu de renseignements précis concernant l'ac-

(1) Si les urologistes recommandent d'éviter la morphine en cas de coliques néphrétiques, c'est surtout, semble-t-il, par crainte de paralyser la progression du calcul dans l'uretère (MARION).

tion de la morphine sur le rein », désireux de s'assurer que cette drogue est sans inconvénient chez les opérés d'urologie, ont choisi pour leur expérimentation chez l'homme (dose de 16 milligrammes de morphine) et chez le chien anesthésié à l'éther, l'épreuve de l'indigo-carmin. Ils en concluent que la morphine (et aussi l'atropine) aux doses usuelles, sous-cutanées, ne troublent pas défavorablement la fonction rénale : la morphine, chez le chien, abolit l'inhibition urinaire habituellement provoquée par l'anesthésie ; elle agit à cet égard, à la manière d'une énervation rénale.

Expériences de Sisk (Ira R.) et Beyer (William S.) (1928). — Ces auteurs, également chirurgiens urologistes, ont étudié l'azotémie et l'élimination de la phénolsulfonephtaléine chez 21 sujets, ayant dépassé 56 ans, auxquels ils ont injecté 11 à 16 milligrammes de morphine toutes les 4 ou 6 heures jusqu'à signes d'intolérance : somnolence extrême, nausées, vomissements. Les épreuves choisies n'ont indiqué aucun trouble de la fonction rénale (la diurèse n'a pas été observée).

Etudes de Hopmann (1928). — Ce clinicien allemand rappelle que l'augmentation du débit urinaire sous l'effet des médicaments soporifiques, en particulier l'alcool et les aldéhydes, paraldéhyde et chloral, a été souvent signalée (DRASCHE, KLEIST, GLANS, EULENBERG). Il étend ce résultat à la morphine : dans un tiers des cardiaques qu'il a observés, la morphine a augmenté la diurèse, ou plus exactement a permis à la digitale de produire une débâcle urinaire ; par exemple, chez tel de ses malades, le volume urinaire qui se maintenait autour de 1 litre en dépit de la digitale, s'est élevé à 3 litres au lendemain d'une injection de un centigramme de morphine. HOPMANN pense que cet effet diurétique est lié à l'état d'assoupissement lui-même, la morphine supprimant les excitations corticales qui inhibent le centre de la diurèse ; ce qui expliquerait que les soporifiques thalamiques et non corticaux, tels que les barbituriques, ne peuvent produire le même effet.

Enquête de Ackerly (Robert S.), 1930. — Analysant dans

les archives de l'Hôpital Bellevue (New-York) les dossiers de 197 intoxiqués par la morphine (jusqu'à 4 grammes par 24 heures), ACKERLY conclut qu'aucune relation constante n'apparaît à l'évidence, entre l'administration de morphine et les troubles rénaux relevés ; que la morphine peut être prescrite sans crainte de complications rénales imputables à cette thérapeutique.

Il est à regretter que, dans cette enquête, les lésions rénales n'aient pu être appréciées que sur l'albuminurie et les signes cliniques de néphrite, et que, parmi les autopsies consignées, beaucoup ne soient pas valables.

Sur les résultats favorables précédents, VASSE, dans une thèse récente d'un haut intérêt pratique : « Contribution à l'emploi de la morphine dans certaines affections cardiaques », s'appuie pour conclure ainsi :

« Contrairement aux idées généralement répandues, la morphine n'a peut être pas sur le rein l'action nocive que l'on suppose. Parfois même elle accroît légèrement la diurèse et permet aux autres tonicardiaques et diurétiques d'agir, alors qu'ils avaient échoué précédemment ».

En fait, bien rares sont les études cliniques ou expérimentales ayant porté directement sur le volume urinaire lui-même ; les déboires que réservent les recherches de cet ordre expliquent leur rareté.

Les expériences de STEHLE et WESLEY BOURNE (1928), de A. R. FEE (1928-29), de SPERANSKAJA-STEPANOWA (1933), sont exposées en détail et commentées plus loin.

Expériences de Bahn, Iserbeck et Lindeman (1930). — Ils ont répété chez l'homme les expériences réalisées par FEE chez le chien, étudiant l'influence de la morphine sur la polyurie provoquée par ingestion d'eau (épreuves de Volhard). Dans tous les cas, après injection sous-cutanée de deux centigrammes de morphine, ils ont observé une diminution manifeste de la diurèse, alors que le pouvoir de dilution et de concentration restait intact. Quand à la morphine, est associée l'atropine ou l'adrénaline, la polyurie se trouve moins

réduite mais la rétention d'eau n'en reste pas moins manifeste. L'étude de bilans azotés prouverait en outre une importante rétention uréique dans les périodes d'injections de morphine.

Toutes les recherches portant sur le volume urinaire lui-même, excepté celles de HOPMANN, s'accordent donc à signaler une franche réduction de la diurèse sous l'effet de la morphine.

Pour résumer les notions acquises sur le sujet, nous noterons que, dans son « *Introduction à la Pharmacologie expérimentale* » (Philadelphie, 1928), SOLLMANN, traitant des effets de la morphine, ne mentionne rien sur la fonction rénale.

Dans un traité de Pharmacodynamie moderne, tel que celui de ZUNZ (1932), l'action de la morphine sur les reins n'occupe que quelques lignes : « La quantité d'urines n'est « pas modifiée. L'urine renferme moins d'azote, ce qui provient de la diminution du métabolisme par suite du repos « musculaire. L'élimination des acides sulfo-conjugués et de « l'acide glycuronique tend à augmenter » (p. 166). On lit ailleurs que cet alcaloïde doit être rangé parmi les substances à action antidiurétique (p. 457), et que, à dose suffisante, il arrête tout effet des diurétiques aqueux (p. 500).

En 1924, SLOCUM, parmi les chirurgiens américains, organisa un référendum sur la question suivante : « La morphine lèse-t-elle le rein ? [114]. 10 % répondirent oui sans expliquer pourquoi ni comment ; 85 % répondirent non.

Il est à croire que, en France, où les réserves de HUCHARD sont tempérées peut-être, mais non oubliées, la même enquête susciterait actuellement des réponses exactement inverses, non mieux motivées sans doute.

PARTIE CLINIQUE

CHAPITRE I

PRINCIPES ET TECHNIQUES

A. — Les principes

Nos recherches ont été orientées de manière à fournir des documents précis concernant l'influence de la morphine non pas tant sur le rein lui-même que sur la diurèse et la dépuration urinaire globale.

Des documents nouveaux, sur un sujet si ancien, ne pouvaient avoir chance d'être utiles que dans la mesure où ils viendraient compléter les travaux précédents. Leur principe logique ne pouvait donc se trouver que dans la critique des documents antérieurs et dans l'examen des raisons pour lesquelles ceux-ci n'ont pas suffi à dominer l'impression clinique grossière et à autoriser une opinion ferme.

Ces raisons apparaissent de deux ordres, tenant d'une part aux circonstances, d'autre part à la nature même des renseignements apportés.

En premier lieu, les observations anciennes, citées au chapitre précédent, ne mentionnent, au sujet de l'action de la morphine sur les fonctions rénales, que des *effets fortuits*, soit chez les morphinomanes (où l'accoutumance vient tout fausser), soit au cours de la thérapeutique régulière. De tels cas, où la drogue n'est pas administrée sans motif, où ses effets, non dégagés des coïncidences, sont passivement *observés et non expérimentés*, ne peuvent se trouver démonstratifs que par aventure.

En second lieu, dans ces observations, l'exploration rénale laisse trop souvent à désirer, sommaire, incomplète,

discrète, jamais systématique. Sans parler des épreuves actuelles que les cliniciens ont pris l'habitude d'exiger ; sans parler du dosage d'azotémie, familier depuis WIDAL seulement, le simple volume urinaire ne se trouve jamais consigné avec précision, évoqué tout au plus dans nombre de cas, en une impression d'ensemble telle que « la sécrétion urinaire est retardée ». Ces lacunes, que nous relevons pour diriger nos propres recherches, n'ont rien que de normal en des travaux dont l'objet était ailleurs. Le présent mémoire donnera à constater combien il est difficile de s'affranchir de telles critiques.

Principes théoriques.

Les remarques précédentes désignent immédiatement le plan de travail idéal :

1° Choisir des malades *bien classés* quant à leur état cardiaque et rénal : mitraux ou aortiques, asystoliques droits ou gauches, cardiaques purs et grands urémiques. Choisir surtout des malades *bien stabilisés* : en effet, toute recherche expérimentale, si élémentaire soit-elle, a pour principe de comparer des sujets éprouvés à des témoins ; en clinique, et au maximum chez les cardiaques, un malade ne peut avoir d'autre témoin que lui-même ; le même sujet doit fournir à la fois l'épreuve et la contre-épreuve, aussi faut-il qu'il puisse se retrouver en des états comparables à ces deux périodes. Tout au moins, sans être aussi exigeant, devions-nous choisir des cardiaques chez lesquels on soit autorisé à prévoir l'évolution spontanée, de manière à pouvoir inférer légitimement, au cours du traitement morphinique, ce qui aurait eu lieu en l'absence de morphine.

2° Ne pas attendre, pour administrer la morphine, que quelque incident vienne la rendre plus opportune ; la prescrire au contraire de manière systématique, à un moment où tout fait nouveau puisse lui être attribué sans conteste. Seul ce principe est capable d'assurer aux recherches un caractère expérimental.

3° Chez des sujets ainsi choisis, évaluer le fonctionnement rénal en des épreuves successives, diversement ordonnées, les unes en l'absence de morphine servant de témoins, les autres sous l'influence de la morphine.

Sous peine de lacunes, une telle enquête doit porter en toute logique sur les fonctions cardinales du rein :

- élimination de l'eau ;
- élimination de l'urée ;
- élimination des chlorures.

De ces trois groupes d'études, le dernier reste accessoire, subordonné au premier, puisque les chlorures n'intéressent la pratique que par les mouvements d'eau qu'ils commandent. Les effets touchant la diurèse étaient de beaucoup, pour nous, les plus importants à préciser parce qu'ils se manifestent directement au clinicien ; parce qu'ils se trouvent les plus discutés en même temps que les moins strictement observés ; parce qu'ils ont, surtout, les plus graves conséquences. En effet, un bon débit urinaire est indispensable d'une part pour éviter les hydropisies et la surcharge circulatoire, et d'autre part pour permettre la dépuratation rénale : on insiste de plus en plus (CASTAIGNE) sur ce fait que des reins, même quand ils ont un pouvoir concentrateur excellent, ne peuvent assurer la dépuratation de l'organisme que si le débit urinaire ne tombe pas au-dessous d'un certain niveau.

La diurèse est bien, chez les cardiaques, la question majeure. Provoquer la diurèse est l'objectif commun auquel concourent toutes les thérapeutiques.

4° Compléter l'enquête sur le fonctionnement rénal par l'étude de l'influence de la morphine sur l'action des médicaments employés chez les cardiaques pour leurs vertus diurétiques.

Réalisation pratique.

Ce programme idéal, nous n'avons pu le réaliser sans quelque tempérament.

De tous les malades, les cardiaques restent sans doute les plus éloignés des conditions exprimées en premier principe pour le choix des sujets. Leur état rénal est souvent malaisé à classer : LANGERON y insiste encore, récemment à la suite de JOSUÉ et PARTURIER; ACHARD et LEBLANC; COTTET; WIDAL, LEMIERRE et PASTEUR VALLERY-RADOT; MERKLEN et ARON. Peu de malades se montrent à ce point instables, décevants dans leurs réactions, exposés à autant d'incidents soudains, soumis à une évolution aussi incertaine. Les cardiaques ne se prêtent guère aux contre-épreuves rigoureuses et incontestables, surtout pour de longues périodes d'observation. Chez eux, de ce fait, les résultats impliquent toujours une part d'appréciation personnelle et d'impression clinique.

Des lignes précédentes, il ressort qu'on doit renoncer par principe aux enquêtes prolongées, fondées sur des épreuves en série, sur des bilans.

Les obstacles les plus sérieux viennent des méthodes d'exploration rénale. Chez ces sujets oliguriques, œdématiés, en état de rétention aqueuse, peu d'épreuves restent praticables et gardent leur signification.

Deux remarques à cet égard, permettent d'amortir les critiques. Elles découlent de l'orientation même de nos recherches.

La première est que nous demandons aux épreuves de fournir non pas une mesure absolue du fonctionnement rénal à un moment donné, mais un moyen d'apprécier ses variations à des moments successifs. C'est-à-dire que des résultats, même relatifs, ayant perdu leur signification de principe, garderont un intérêt à condition de rester assez nets et précis pour pouvoir être confrontés utilement.

La seconde remarque est d'un plus grand poids : la carence des méthodes d'exploration rénale chez les cardiaques gêne surtout ceux qui se proposent d'étudier la valeur du parenchyme rénal lui-même et s'attachent à discriminer, dans les troubles du fonctionnement rénal, le rôle respectif

du cœur et des reins. Pour cette question épineuse du diagnostic des états cardio-rénaux, reprise tout récemment sur des bases nouvelles par LANGERON, PAGET et FRUCHART, les épreuves courantes ne sont d'aucun secours. Mais pour nos recherches, qui ne demandent que des faits sans se soucier de leur signification physiologique, ces épreuves ne perdent pas toute leur valeur pour renseigner sur l'émonctoire rénal. Il nous importe autant d'explorer les facteurs extrarénaux, dont on souligne de plus en plus le rôle primordial dans la dépuratation urinaire.

Pour la pratique, l'intérêt n'est pas immédiat de savoir si un défaut d'élimination est réel ou relatif ; la morphine si elle tarit le débit urinaire, sera également décriée, que le mécanisme de cette oligurie soit rénal ou extrarénal ; si elle compromet la dépuratation urinaire, le fait de constater qu'elle laisse intact le parenchyme rénal ne suffira pas à la réhabiliter.

Avant d'indiquer quelles furent nos techniques, nous tenons à rappeler et souligner que l'objet du présent mémoire est d'étudier *non pas l'état d'un organe, le rein, mais la valeur d'une fonction, la sécrétion urinaire.*

B. — Les techniques

I. — MORPHINE — DOSES

Dans les observations ci-dessous rapportées, la morphine est le seul dérivé opiacé étudié. Elle fut administrée dans les conditions les plus voisines de l'usage thérapeutique, sous forme de *chlorhydrate*, en solution à 1 % (un centigramme par centimètre cube), en injections sous-cutanées.

Les doses ne dépassent pas les taux habituels de la pratique, un à trois centigrammes par 24 heures.

Les malades ont été soumis à l'influence de la morphine selon deux modes : soit par injection unique, immédiatement avant une épreuve donnée ; soit en séries d'injections

quotidiennes, pratiquées en principe au début de la nuit, par périodes dont certaines ont dépassé deux mois.

L'étude des sels autres que le chlorhydrate, du *gluconate* en particulier, est seulement ébauchée. Dans le texte suivant, partout où la variété du sel en cause n'est pas spécifiée, il s'agit de chlorhydrate.

II. — EPREUVES

En une récente mise au point sur « l'exploration fonctionnelle des reins et de la dépuration urinaire » [23], CASTAIGNE conclut que l'azotémie, bien interprétée, donne les meilleurs renseignements, mais qu'elle doit être complétée par trois groupes d'épreuves :

1° Pour l'insuffisance de la fonction rénale proprement dite (pouvoir concentrateur des reins) :

- épreuve de la concentration maxima ;
- élimination des substances colorantes ;
- étude densimétrique des urines fractionnées.

2° Pour l'insuffisance du débit urinaire, qui dépend du rein et de toute une série d'organes et de tissus :

— étude du rythme de la diurèse et de la densimétrie urinaire ;

— épreuve de la diurèse provoquée.

3° Pour la rétention chlorurée : la chlorurie provoquée.

LANGERON et ses collaborateurs [77], en vue de préciser l'état du rein chez les cardiaques, ne retiennent, en définitive, que l'étude de la densité urinaire, de l'équilibre sanguin chloré, du débit ammoniacal et de l'ammoniurie provoquée.

Nous avons déjà exposé pourquoi notre sujet n'appelle pas tant de rigueur et n'impose pas le même choix. Cependant nous avons dû nous limiter.

Certaines méthodes s'éliminent d'elles-mêmes chez les cardiaques, en premier lieu celles qui risquent de nuire : les

épreuves de dilution telles que celle de Volhard, qui donnent à absorber d'un coup 1.500 cc. de liquide ; les épreuves de concentration de l'urée dans l'urine, basées sur l'absorption de doses massives d'albumine (caséine de plusieurs litres de lait) et sur la réduction à l'extrême de la diurèse. Il est dommage d'avoir à abandonner cette dernière épreuve qui, de l'avis de tous les auteurs, est la seule à renseigner directement sur la valeur du parenchyme rénal, à l'égard de l'urée.

D'autres investigations se sont révélées par trop incertaines, du moins dans les conditions matérielles où elles ont pu être mises en œuvre, pour mériter d'être poursuivies : celles qui reposent sur des observations prolongées, des dosages en série, des bilans ; en particulier nous avons dû renoncer à l'étude systématique des chlorures et de leur rythme d'élimination.

Enfin, ont été délaissées, bien que précieuses, quelques épreuves peu courantes, non familières, qui ne renseignent pas directement sur les fonctions majeures de la dépuration urinaire et que nous aurions mal su interpréter : en particulier celles qui portent sur l'ammoniaque urinaire.

Pour chacune des méthodes que nous avons retenues, nous ne croyons pas inutile de consigner ici :

- le principe ;
- la technique pratiquée ;
- les résultats normaux et anormaux ;
- les causes d'erreur à éviter ;
- les renseignements qu'on en peut attendre chez les cardiaques.

Ces renseignements sont directement extraits des publications originales et des mises au point récentes faisant autorité sur ce sujet (CASTAIGNE, RATHERY, PASTEUR VALLERY-RADOT).

Elimination de l'eau.

Elle est étudiée d'après la diurèse spontanée, la diurèse provoquée, auxquelles s'associe la densimétrie urinaire.

1) LA DIURÈSE SPONTANÉE ne constitue pas une épreuve. Elle perd tout son intérêt qui est évidemment de premier ordre, si elle n'est pas observée avec soin ; car les causes d'erreurs restent difficiles à déraciner. Et, en pratique, on ne peut guère faire état des courbes telles qu'elles sont relevées couramment, dans les services hospitaliers, sur les pancartes des malades. Aucune surveillance, aussi assidue soit-elle, ne réussit à obtenir le respect constant des règles les plus élémentaires, de ces deux-ci entre autres, qu'il ne faut pas se lasser de répéter chaque jour : pour recueillir les urines quotidiennes, de 10 heures à 10 heures par exemple, le patient doit uriner chaque matin à 10 heures, et le produit de cette miction doit être versé non pas dans le bocal du jour mais dans celui de la veille ; pour ne pas perdre trop d'urines, le malade doit, autant que possible, vider sa vessie avant de se présenter à la garde-robe.

Pour interpréter la diurèse, il faut encore pouvoir tenir compte du débit des autres émonctoires et du volume des liquides absorbés. Ainsi, pour certains auteurs (MORAT), l'oligurie des morphinomanes témoignerait simplement d'une soif réduite chez l'intoxiqué (chez des malades œdématisés qui retiennent de grosses réserves d'eau, peut-être la restriction des boissons ne devrait-elle pas être tenue pour une raison suffisante d'oligurie). Pour tous les sujets observés notre premier soin fut de surveiller la boisson et de la limiter, en principe, à un total de 1 lit. 1/2, comprenant eau, tisane, bouillon et lait.

2) LA DIURÈSE PROVOQUÉE par ingestion d'eau, procédé fondamental de l'élimination aqueuse, repose sur les données de la polyurie expérimentale énoncées par ALBARRAN en 1903. Aux techniques de dilution de VOLHARD, de diurèse fractionnée de P.-L. VIOLE, nous avons préféré celle de VAQUEZ et COTTET ; cette dernière méthode est spécialement indiquée chez les cardiaques parce qu'elle donne à absorber peu de liquide et que, par l'influence de l'orthostatisme, elle permet de distinguer, dans les effets observés, la part rénale et la part circulatoire.

Voici la technique, un peu simplifiée, que nous avons adoptée :

L'épreuve dure deux nycthémères consécutifs, au cours desquels l'urine est recueillie par fractions pendant chacune des périodes suivantes: 1° de 8 h. à 10 h., 2° de 10 h. à 22 h., 3° de 22 h. à 8 h. Le sujet vide sa vessie à la fin de chacune de ces périodes et l'urine émise à ce moment compte avec celles de la période écoulée.

Chaque matin il boit, en trois fois, 600 grammes d'eau, de 7 h. 30 à 8 h.

Le premier jour il ne se lève pas avant 10 heures. Le second jour il reste debout de 8 h. à 10 h. L'urine de chaque période est mesurée quant à son volume et quant à sa densité.

Une première épreuve ainsi menée constitue le témoin.

Après un délai variable, 4 jours en moyenne, une seconde épreuve est répétée sous l'influence de la morphine : injection sous-cutanée de un ou deux centigrammes, chacun des deux matins, à 7 h. 30, au début de l'absorption de liquide.

Cette technique donne schématiquement trois types de réponses :

a) Elimination aqueuse normale : dans les 2 heures qui suivent l'ingestion d'eau (premier bocal), le volume d'urine émis égale et même dépasse notablement (parfois jusqu'à 50 %) le volume d'eau ingéré (600 cc.). A cette polyurie correspond un abaissement de la densité, qui tombe au-dessous de 1,005.

L'influence de l'attitude sur la diurèse provoquée est modérée, l'orthostatisme diminue à peine le volume urinaire dans le premier bocal.

L'urine éliminée à la période diurne (deuxième bocal) dépasse de beaucoup celle de la période nocturne (troisième bocal).

b) Elimination aqueuse en cas de pouvoir sécrétoire diminué : l'ingestion d'eau n'accroît pas la diurèse, la densité dans le premier bocal ne s'abaisse pas, l'attitude n'influe pas sur le débit urinaire ; les urines sont beaucoup moins abon-

dantes pendant la période diurne que pendant la période nocturne : inversion du rapport nyctéméral normal. La densité urinaire s'abaisse d'autant plus et varie dans des limites d'autant plus étroites que le pouvoir concentrateur rénal est plus diminué.

c) Elimination aqueuse en cas de troubles circulatoires. La polyurie provoquée par l'ingestion d'eau est normale quand le sujet reste allongé (premier jour), diminuée ou même supprimée à l'orthostatisme (deuxième jour). L'urine est plus abondante la nuit que le jour. La densité s'élève d'autant plus et varie d'autant moins au cours du nyctémère que la diurèse est plus réduite.

Les seules causes d'erreur tiennent au recueil des urines dans les divers bocalux et aux troubles de la miction, chez les prostatiques par exemple.

Ces épreuves de diurèse provoquée renseignent sur l'élimination de l'eau, c'est-à-dire sur l'une des deux conditions qui assurent la dépuratation urinaire, l'autre étant le pouvoir concentrateur rénal.

L'élimination aqueuse (sécrétion et non pas simple filtration) est un phénomène très complexe, régi principalement par les facteurs extrarénalux de la dépuratation urinaire ; ces facteurs extrarénalux composent le « transit prérénal » de COTTET : absorption digestive, hormones de la paroi intestinale (AMBARD et SCHMIDT), circulation portale et foie (GILBERT, P. LEREBoullet, VILLARET), tension artérielle (AMBARD).

Ce processus complexe embarrasserait peut-être pour interpréter les effets de la morphine ; mais il n'empêche pas de les observer, grâce à l'épreuve témoin.

Nous pouvons au moins espérer de savoir si la morphine s'oppose à la diurèse dans ce cas particulier de polyurie provoquée, si elle la supprime ou la retarde. Et si l'effet n'est pas le même le premier et le deuxième jour, variant avec l'attitude du malade, nous aurons un premier renseignement sur son mécanisme.

3) DENSIMÉTRIE URINAIRE. — La mesure de la densité des divers échantillons d'urines émises au cours des 24 heures permet d'apprécier indirectement le pouvoir concentrateur des reins. Elle équivaut, en fait mais bien plus simplement, aux dosages en série des éléments de l'urine.

Son principe découle de la loi générale formulée par ALBARRAN : « Le rein malade a un fonctionnement beaucoup plus constant que le rein sain et sa fonction varie d'autant moins, d'un moment à l'autre, que son parenchyme est plus détruit ».

CASTAIGNE, PAILLARD, CHAUMERLIAC [22], à qui l'on doit de bien connaître cette précieuse méthode, en interprètent ainsi les résultats :

Des chiffres de densité très variable dans les divers échantillons, de moins de 1,010 à plus de 1,030 (imparidensité) indiquent que les reins ont un rôle dépurateur parfait.

Des chiffres constamment faibles, voisins de 1,010 (paridensité basse) traduisent un défaut de dépuration rénale.

Des chiffres constamment élevés, voisins de 1,020 (paridensité haute) permettent d'affirmer un trouble du débit urinaire sans altération du pouvoir concentrateur des reins.

Cette méthode compte parmi les rares qu'aient cru pouvoir retenir LANGERON, PAGET et FRUCHART pour étudier le fonctionnement rénal chez les cardiaques. Nous ne l'avons cependant pas appliquée régulièrement selon la technique indiquée par CASTAIGNE (densimétrie des urines fractionnées), car elle se prête mal à nos recherches : pour être convaincante, l'épreuve doit être répétée plusieurs fois, et elle n'atteint sa pleine valeur que si la quantité globale des urines de 24 heures est aux environs de 1.200 cc. ; d'autre part, elle fournit les résultats sous une forme qualitative qui rend bien compte de la valeur moyenne de la fonction rénale, mais ne permet guère d'en saisir et d'en suivre les variations éphémères sous l'effet d'une drogue.

Nous nous sommes borné, le plus souvent, à mesurer la densité des urines dans chacun des trois bocalx des épreuves

de diurèse provoquée, sans prétendre obtenir ainsi des renseignements de même valeur.

Elimination de l'urée.

1) AZOTÉMIE : Même s'ils se trouvaient dépourvus de tout intérêt physiologique, les effets de la morphine sur l'azotémie resteraient encore indispensables à fixer pour assurer l'usage thérapeutique de ce médicament. Certes, l'urée n'est pas toxique en soi, comme le prouve l'emploi heureux de ses vertus diurétiques, même chez les brightiques ; certes une azotémie excessive n'est pas en soi, nocive, redoutable seulement par les troubles dont elle témoigne, comme le démontrent les azotémies aiguës des maladies infectieuses ; néanmoins il est à croire que peu de médecins consentiraient, sans répugnance, à soumettre leurs cardiaques à un traitement qui, sans autre inconvénient, risquerait d'accroître leur taux d'urée sanguine.

Des chiffres d'azotémie, la valeur pour le pronostic des néphrites chroniques reste définitivement établie depuis l'enseignement de WIDAL. Mais leur signification biologique apparaît beaucoup moins univoque. CASTAIGNE, dans une série de publications lumineuses et notamment dans son Rapport au Congrès d'Evian de 1933 sur l'insuffisance rénale, en collaboration avec CHAUMERLIAC, a montré que le rein a seulement une part limitée dans le travail de dépuration uréique ; il n'est responsable que de la concentration de l'urée dans l'urine excrétée. Comme le parenchyme rénal n'a pas la faculté de concentrer l'urée au-dessus d'un certain taux maximum (qui est donc la mesure même de ses capacités), la dépuration uréique se trouve limitée par le volume du véhicule aqueux offert au travail concentrateur du rein. De plus en plus, surtout chez les cardiaques (JOSUÉ et PARTURIER) [74] on insiste sur les rétentions uréiques produites non par des reins défaillants, mais par un débit urinaire insuffisant (oligurie absolue ou relative).

Dès 1906, ACHARD et PAISSEAU ont enseigné que, chez les

asystoliques, des taux élevés d'azotémie peuvent revenir à la normale dès que la débâcle urinaire digitalique survient. Inversement des chiffres anormalement bas peuvent s'observer alors que les fonctions rénales s'avèrent défavorables : par exemple chez les hépatiques (JOSUÉ et PARTURIER). Ainsi le dosage d'urée ne saurait renseigner sur la valeur du parenchyme rénal. Mais, comme le dit CASTAIGNE, il constitue une méthode excellente pour apprécier *la dépuraction urinaire globale*. Il n'en est que plus précieux pour nous.

2) CONCENTRATION DE L'URÉE DANS L'URINE : Le travail du rein consistant à concentrer l'urée dans l'urine, la méthode la plus directe pour mesurer la valeur utile est de déterminer son aptitude à concentrer, c'est-à-dire le taux de concentration le plus élevé qu'il peut réaliser. Encore faut-il obtenir des urines qui résultent sûrement de l'effort maximum du rein.

La technique générale réglée par LEGUEU, AMBARD et CHABANIER a pour principe d'imposer au rein un gros travail d'élimination uréique (en donnant à absorber des doses massives de matières protéiques), tout en restreignant le plus possible les facteurs extrarénaux de la dépuraction, c'est-à-dire la diurèse (en réduisant les boissons). Chez les cardiaques, dont le fonctionnement rénal, toujours précaire, n'est pas à compromettre, cette technique qui vise à déborder, en quelque sorte, les possibilités de la dépuraction urinaire, apparaît pour le moins inopportune (CASTAIGNE).

Nous avons donc cru devoir renoncer à explorer la concentration maxima autrement que par des procédés indirects, ou dans des cas particuliers.

Chez les oliguriques (moins de 500 cc. par 24 heures) on peut admettre que la concentration maxima est spontanément réalisée. CASTAIGNE a vérifié, en effet, que l'absorption supplémentaire de 10 grammes d'urée n'accroît pas, dans ces cas, le taux d'urée urinaire.

Nous nous sommes arrêté à la technique suivante, réglée en trois temps :

1° Dosage quotidien, pendant quelques jours, de l'urée urinaire, le régime alimentaire étant maintenu constant (lacto-végétarien) ;

2° Administration *per os* d'une potion contenant 10 gr. d'urée par jour : l'accroissement minime de l'urée urinaire en dépit de ce surcroît d'apport permet de contrôler que la concentration maxima est réalisée ;

3° Injections de *morphine* avec même régime, même potion d'urée.

Dans les autres cas les concentrations fortuites de l'urée dans l'urine, celles que l'on dose couramment sans avoir imposé un régime spécial au malade, n'ont le plus souvent aucune signification (AMBARD), à moins d'être confrontées avec la concentration uréique du sang.

A cet effet, nous avons calculé les coefficients uréo-sécrétoires selon les formules de AMBARD, VAN SLYKE et COTTET.

3) CONSTANCE URÉO-SECRÉTOIRE D'AMBARD. — Nous nous en sommes tenu à la formule simplifiée :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \frac{\sqrt{c}}{5}}}$$

ou Ur désigne l'azotémie, c le taux d'urée par litre d'urine, D le débit uréique en 24 heures, c'est-à-dire le produit de c par le volume urinaire des 24 heures en litres (1).

Chez des malades hydropiques, il semble légitime de ne pas tenir compte du poids dont les variations, parfois considérables d'un jour à l'autre, ne représentent que des déplacements d'eau.

Le recueil des urines a duré tantôt 36 minutes, plus souvent une heure. Le cathétérisme vésical n'a été exigé que dans quelques cas.

(1) Le coefficient 5 a pour but de se ramener au cas d'une concentration uréique urinaire étalon fixée à 25 p. 1000.

On sait que le rapport K , égal à 0,07 à l'état normal, s'élève en théorie d'autant plus que le fonctionnement rénal laisse davantage à désirer.

Cette formule, synthèse des trois lois minutieusement établies par AMBARD, a soulevé de violentes critiques visant son principe théorique et son intérêt pratique. On lui a reproché de se fonder sur des lois erronées (PAULESCO, MÀRZA et TRIFU) [96]. On lui a reproché de ne pas toujours donner, chez un même sujet normal, des chiffres identiques qui légitiment la dénomination de constante (PASTEUR VALLERY-RADOT).

AMBARD lui-même fait remarquer que, étant donné l'hyperfonctionnement possible du rein et l'existence d'hypertrophie compensatrice, des chiffres normaux peuvent être fournis par des reins altérés. Inversement la constante peut s'élever jusqu'aux chiffres absurdes de 0,450 ou 0,648 par exemple, en dehors de toute atteinte rénale du simple fait d'une oligurie, chez les cardiaques en particulier (JOSUÉ et PARTURIER).

Pour nous fixer, nous retiendrons cet avis, récemment formulé par RATHERY, que la formule d'Ambard donne des renseignements d'un intérêt indiscutable, à condition de ne pas oublier qu'elle mesure non pas l'état anatomique du rein, mais son état fonctionnel, et qu'elle ne vaut plus, sans doute, hors de certaines limites, en cas d'azotémie élevée, en cas de polyurie ou d'oligurie extrêmes.

La cause d'erreur véritablement importante (en dehors de celles attachées au recueil des urines) capable de fausser les résultats est, selon AMBARD lui-même [4], l'oligurie.

En effet, le coefficient uréo-sécrétoire augmente dès que la concentration de l'urée dans l'urine ne s'élève pas assez pour maintenir le débit uréique malgré l'oligurie : or le rein ne peut être tenu pour insuffisant du fait qu'il ne dépasse pas la concentration maxima. Dans ces cas d'oligurie le blocage de la concentration à son plafond de valeur maxima empêche les lois d'Ambard de jouer librement, et « il n'y a plus de constante ».

Cette restriction diminue l'intérêt de la méthode d'Ambard chez la plupart des cardiaques : elle y perd toute signification quant au fonctionnement rénal. Mais si un chiffre isolé ne signifie rien, peut-être les variations de chiffres successifs renseigneront-elles, non certes sur l'état du rein, mais sur les circonstances de la dépuration urinaire. On s'est plu à signaler que, chez les cardiaques oliguriques, la digitale peut ramener à la normale une constante démesurée. Serait-il moins intéressant de constater, inversement, qu'un coefficient retrouvé constant à plusieurs dosages témoins s'élève précisément sous l'influence de la morphine ?

D'autre part, la critique précédente permet d'inférer que quand un chiffre de constante est faussé par une oligurie, la concentration uréique urinaire qui intervient alors touche à son taux maximum ; notion plus intéressante encore que le chiffre de la constante.

En résumé, l'étude du coefficient uréo-sécrétoire d'Ambard ne perd pas tout intérêt chez les cardiaques à condition d'en suivre seulement les variations et d'examiner quel élément (volume urinaire ou concentration uréique urinaire) les détermine.

4) COEFFICIENT D'ÉPURATION SANGUINE (« UREA CLEARANCE ») DE VAN SLYKE. — De l'aveu même de ceux qui l'ont établi, ce coefficient [115] représente une constante uréo-sécrétoire déduite de lois très voisines de celles d'Ambard.

Il se distinguerait par l'avantage, primordial pour nous, de garder sa valeur chez les oliguriques [86].

Ce coefficient exprime le nombre de centimètres cubes de plasma sanguin que l'émonctoire rénal est capable de purger complètement d'urée en une minute (« blood urea clearance »). Il est donc égal au quotient du débit uréique à la minute par la quantité d'urée contenue dans 1 cc. de plasma (azotémie par litre divisée par 1.000).

Il s'obtient ainsi :

Les urines sont recueillies, comme pour une constante d'Ambard, durant une période déterminée exactement (une heure par exemple). Un volume de sang suffisant est prélevé

au milieu de cette période, ou mieux au début et à la fin pour prendre une moyenne. Le volume de l'urine est mesuré et le débit est exprimé en centimètres cubes par minute (V). On dose l'urée contenue dans un litre de sang (Ur) et d'urine (C).

La formule à calculer diffère selon que la diurèse dépasse ou non 2 cc. par minute (2 lit. 880 par 24 heures). Elle découle des lois de sécrétion uréique admises par AUSTIN, STILLMAN et VAN SLYKE en 1920 :

1° Si la diurèse atteint ou dépasse 2 cc. à la minute, le débit de l'urée est directement proportionnel au taux d'azotémie ; le rein, en une minute, débarrasse de son urée un volume de plasma constant, indépendamment du débit urinaire (le volume de plasma ainsi « épuré » est de 75 cc. chez les sujets normaux).

2° Si la diurèse n'atteint pas 2 cc. par minute, le volume de sang débarrassé de son urée en une minute dépend du débit urinaire, proportionnel à la racine carrée du volume urinaire.

Au premier cas correspond le « *coefficient maximum d'épuration sanguine* » dont la formule est :

$$C_m = \frac{C \times V}{U_r}$$

Dans le second cas, on convient de calculer quel serait le volume de sang épuré si le débit urinaire était de 1 cc. par minute. La formule de ce « *coefficient moyen d'épuration sanguine* » (standard blood urea clearance) est :

$$C_s = \frac{C \times \sqrt{V}}{U_r}$$

Il convient de ne pas oublier que ces chiffres ont une signification matérielle et désignent non pas un rapport, comme la constante d'Ambard, mais des centimètres cubes de plasma.

Les valeurs normales sont :

Cm=75 cc	(=100
	1,33
Cs=54 cc	(=100
	1,85

En multipliant Cm par 1,33, ou Cs par 1,85, on obtient des chiffres qui évaluent le fonctionnement rénal selon une échelle où le rein normal est coté 100 (pourcentage de la normale).

On remarque que l'inverse du coefficient moyen : $\frac{Ur}{C \times \sqrt{V}}$

prend une forme analogue à celle de la constante d'Ambard. En effet, en remarquant que le débit uréique des 24 heures D est égal au produit de C par V, multiplié par 1,440 (pour rapporter à 24 heures), on peut écrire la constante :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{1,440} \times \sqrt{V} \times \sqrt{C \sqrt{C}}}$$

Ambard indique que l'écart provient de la loi différente admise pour le débit uréique : pour Van Slyke le débit croît comme la racine carrée du volume urinaire, tandis que pour Ambard il croît comme la racine cubique de ce volume. L'écart ne devient donc sensible que pour les fortes polyuries (si les deux formules tendent à se confondre dans le cas de l'oligurie, on peut se demander pourquoi une seule des deux perd alors sa valeur).

Avec les éléments de chacune de nos constantes d'Ambard nous avons calculé le coefficient de Van Slyke correspondant.

5) RAPPORT URÉIQUE HÉMATO-URINAIRE DE COTTET. — Il s'obtient en divisant le chiffre qui exprime le nombre de centigrammes de l'urée sanguine par le chiffre qui exprime le nombre de grammes de l'urée urinaire des 24 heures.

Il indique sous quelle « pression uréique », selon le terme employé par WIDAL et JAVAL en 1904, un gramme d'urée

traverse le filtre rénal (il met ainsi en évidence le rôle diurétique de l'urée).

Chez les sujets normaux, le rapport oscille entre 1 et 2 ; à condition que les sécrétions uréiques et aqueuses atteignent respectivement au moins 15 g. et 1.500 cc. Il s'élève d'autant plus que le pouvoir sécrétoire rénal est plus diminué. Il donne des renseignements parallèles mais non identiques à ceux fournis par la constante d'Ambard.

On lui reproche de rapporter l'urée urinaire éliminée au cours de 24 heures à l'azotémie d'un seul moment.

Par sa longue durée, cette épreuve se prête mal à l'étude des effets temporaires d'un médicament. Aussi lui avons-nous préféré, en principe, les coefficients précédents. D'ailleurs ce rapport hémato-urinaire n'est autre que l'inverse du coefficient maximum d'épuration sanguine de Van Slyke. Il est précisément identique à :

$$\frac{\text{Ur} \times 100.000}{\text{C} \times \text{V} \times 1.440}, \text{ c'est-à-dire } \frac{67,5}{\text{Cm}}.$$

Elimination des chlorures.

Les chlorures tirent leur intérêt pratique de leur rôle dans la rétention aqueuse. Malheureusement, on ne peut juger de leur élimination que d'après des bilans rigoureux, établis quotidiennement, permettant de comparer les quantités de sel absorbées dans les aliments et rejetées par l'urine, de déterminer le rythme de passage à travers le rein (PASTEUR VALLERY-RADOT).

Chez nos malades, de telles enquêtes ne pouvaient être menées dans de bonnes conditions. Leur longue durée suffisait à les rendre impropres à mettre en évidence, par épreuve et contre-épreuve, l'influence d'un médicament. Quelques essais tentés n'incitèrent pas à poursuivre.

Cependant nous ne restons pas sans renseignement au sujet des chlorures : en effet leur élimination se montre parallèle à celle de l'eau (VAQUEZ et COTTET) [124] que nous avons étudiée en détail ; d'autre part, la courbe des taux de

chlorures dans l'urine suit exactement celle des densités, également étudiées.

Nous avons ajouté *la courbe de poids* qui, selon l'avis de la plupart des auteurs (WIDAL, LEMIERRE, PASTEUR VALLERY-RADOT) suffit en pratique à rendre compte de la rétention hydro-chlorurée.

Quant à la *chlorémie*, dont LANGERON et ses collaborateurs retiennent le rapport érythro-plasmatique chloré pour mesurer l'acidose commune à tous les états de stase circulatoire (résultant de la fuite des alcalins du sang vers les tissus, selon DAUTREBANDE), elle apparaît plus accessoire pour nos recherches.

Elimination des colorants.

Nous nous sommes limité à l'épreuve bien connue de *la phénolsulfonephtaléine* proposée en 1912 par ROWNTREE et GERAGHTY.

Nous avons utilisé uniquement la voie veineuse que recommandent de nombreux auteurs (KEYES et STEVENS, VOLHARD et STZAUCHENBRUCH, MARION, RATHERY). Une demi-heure avant cette injection le sujet absorbait 200 grammes d'eau. La dose injectée fut toujours, selon la règle habituelle, de 6 milligrammes. Le temps de recueil des urines a varié, selon les cas, de 40 à 60 minutes. Dans ces conditions, l'élimination est tenue pour défectueuse quand elle n'atteint pas 65 %.

Chez les brightiques, on admet à la suite de WIDAL, WEIL et PASTEUR VALLERY-RADOT [131], que les résultats de cette épreuve mesurent assez exactement l'excrétion de l'urée. Mais pour l'exploration rénale, en général, on a pu objecter : que le colorant n'est peut-être pas assez fixe pour que tous les échantillons donnent des résultats comparables ; que les résultats concernant l'élimination d'un produit artificiel, étranger à l'organisme, ne valent peut-être pas pour toutes les fonctions physiologiques du rein.

Une objection plus grave (celle qui pèse en définitive sur la plupart des méthodes, excepté l'étude de la concentration maxima de l'urée dans l'urine) vise la signification même de l'épreuve : l'élimination de la p. s. p. ne dépend pas exclusivement du rein (en dépit de l'avis initial de ROWNTREE et GERAGHTY), mais aussi du foie (MOELLER et LUNDSGAARD, CHABANIER) et par dessus tout du cœur. Elle constitue un des réactifs les plus sensibles de l'asthénie cardiaque (Pr. MERKLEN, JOSUÉ et PARTURIER, PASTEUR VALLERY-RADOT). Elle n'apporte de renseignements que quand elle est normale, permettant alors de conclure à un fonctionnement rénal non troublé.

Ainsi de tous les procédés d'exploration, celui-ci paraît le moins précis (FREYBERG) [42].

Il se trouve, par surcroît, le plus exposé aux risques d'erreurs toujours à redouter chez les sujets œdématisés. ACHARD, en 1906, a distingué les conditions dans lesquelles les hydropisies peuvent amoindrir la valeur de l'élimination urinaire : d'une part lorsque la substance expérimentée, étant introduite directement dans des tissus ou des séreuses hydropiques, son absorption se trouve ralentie ; d'autre part, lorsque, introduite dans des parties saines (cas de la voie veineuse), elle diffuse secondairement du sang dans la sérosité pour y demeurer quelque temps retenue avant de parvenir jusqu'au rein [1].

Nous aurons peu de conclusions à tirer de l'épreuve de la phénolsulfonépthaléine.

Autres éliminations.

CRÉATININE. MÉTHODE DE REHBERG. — Cette méthode, à l'exposé de laquelle GOVAERTS a voulu consacrer tout un chapitre de son livre récent sur le « fonctionnement du rein malade », tire son principe d'un fait et d'une idée.

Le fait est que toutes les substances sécrétées par le rein ne se trouvent pas également concentrées ; la concentration (c'est-à-dire le quotient du taux dans l'urine par le taux dans

le sang) la plus forte porte non sur l'urée, mais sur la *créatinine* (et aussi sur les phosphates et les sulfates, d'après MAYRS).

La théorie est celle de la « *filtration réabsorption* » telle que la conçoit REHBERG : le glomérule laisse filtrer un liquide identique en qualité et en quantité en plasma sanguin, n'arrêtant que les albumines — les tubes contournés assurent la concentration en réabsorbant des quantités déterminées d'eau et des divers constituants ; la substance la plus concentrée est donc celle qui subit la moindre réabsorption. REHBERG admet que la réabsorption de la créatinine au niveau des tubes est nulle ; c'est-à-dire que le débit urinaire de cette substance représente exactement sa filtration à travers le glomérule. Par cette particularité, la créatinine fournit un moyen de calculer le volume du filtrat glomérulaire, et avec lui, les quantités totales d'urée, de chlorures, de glucose... offertes à la réabsorption des glomérules. La méthode permet en définitive de distinguer et d'évaluer le travail respectif des glomérules et des tubes.

Nous avons suivi fidèlement la technique indiquée par GOVAERTS [46] (p. 126) :

« Le patient ingère une certaine quantité de créatinine (2 à 3 grammes selon les auteurs) afin d'élever le taux de cette substance dans le sang et d'en rendre le dosage plus précis.

Après avoir vidé la vessie, on effectue un premier prélèvement de sang veineux. On récolte l'urine pendant une période courte (20 minutes en général) à la fin de laquelle on prélève une deuxième fois du sang. Ces deux échantillons de sang sont centrifugés ; on mélange à parties égales le plasma des deux échantillons et l'analyse de ce mélange fournit la composition moyenne du plasma au cours de la récolte d'urines. On dose dans le plasma et dans l'urine la créatinine, l'urée et, éventuellement, le NaCl et le glucose. »

Le rapport entre la concentration de ces substances dans l'urine et dans le sang est appelé « indice de concentration ».

Ce rapport multiplié par le volume de l'urine en une minute représente le « coefficient d'épuration sanguine » pour la substance envisagée (ce coefficient a donc la même signification que dans la méthode de Van Slyke).

Selon la terminologie de REHBERG, le coefficient d'épuration sanguine pour la créatinine exprime le volume du filtrat glomérulaire (ultra-filtrat). La différence entre ce coefficient de la créatinine et celui de l'urée représente l'urée réabsorbée, on l'indique en pourcentage en le rapportant à un filtrat de 100.

Chez l'homme normal, le volume du filtrat glomérulaire est de l'ordre de 100 à 150 cc. par minute, pouvant même atteindre 200 cc. Voici, à titre d'exemples, des chiffres considérés comme normaux par GOVAERTS :

— eau filtrée : 113,21 par minute; eau réabsorbée : 112,02;
— urée filtrée : 26,03 milligrammes; urée réabsorbée : 9,89 ;

— NaCl filtré : 661 milligrammes; NaCl réabsorbé : 532,66.

Le rein normal élimine en une minute une quantité de créatinine égale à celle que renferment 111 cc. de plasma, et l'urée contenue dans 63 cc. de plasma. Ce qui s'exprime en disant que les glomérules fournissent en une minute 111 cc. d'ultrafiltrat et que 43 % de l'urée est réabsorbée.

Cette méthode de Rehberg, adoptée récemment par GOVAERTS, donne des renseignements qui séduisent par leur précision, éminemment précieux pour l'étude théorique des néphropathies. Mais on a pu lui reprocher de se fonder entièrement sur une théorie du fonctionnement rénal qui est loin d'être admise par tous les auteurs, en particulier par RATHERY. Certains vont jusqu'à douter que les résultats obtenus puissent, dans leur forme actuelle, s'appliquer à la clinique journalière (CASTAIGNE).

INDOXYLE. — A l'école du Professeur agrégé GUY LAROCHE, nous avons appris à connaître la haute valeur des renseignements fournis par l'élimination de cette substance. Sans

que puisse intervenir aucun facteur extrarénal, ni aucune erreur liée à une cardiopathie ou une hydropisie, une *indoxylémie* décelable par la méthode de COOLES, c'est-à-dire supérieure à 0,5 mg. par litre, indique un parenchyme rénal gravement déchu, et un pronostic fatal à bref délai.

C'est l'intérêt pratique de ce dosage que de rester insensible aux fléchissements légers et transitoires du fonctionnement rénal. C'est aussi, malheureusement, ce qui le rend impropre à nos recherches.

En revanche le rythme de l'*indoxylurie provoquée*, épreuve que nous avons contribué à préciser avec le Prof. Ag. G. LAROCHE et P. SALLES, semble parmi les plus sensibles et les mieux adaptées auxquelles on puisse avoir recours pour étudier les effets d'un médicament sur l'élimination urinaire.

C'est une des méthodes selon lesquelles nous comptons poursuivre actuellement nos travaux sur la morphine.

III. — DIURESE MEDICAMENTEUSE

Parmi tous les diurétiques employés chez les cardiaques, les *sels mercuriels* déclenchant une polyurie immédiate et brève, en clocher, sont les plus faciles à soumettre de manière démonstrative à l'influence de la morphine.

Nous avons usé d'un produit contenant un sel mercurique associé à la théophylline (spécialisé sous le nom de Novurit) que nous avons vu agir régulièrement à condition de prescrire simultanément du chlorure d'ammonium (6 grammes).

Dans la mesure où les circonstances l'ont permis, les injections soumises à la morphine furent, en principe, précédées au moins de deux injections témoins pour vérifier que l'effet diurétique était constant ; elles furent suivies au moins d'une autre injection pour contrôler que l'effet diurétique n'était pas encore épuisé.

Ainsi chaque groupe d'épreuve comporte, en principe, quatre piqûres du produit diurétique, espacées de deux à trois jours.

Dans toutes ces recherches, pour déterminer exactement la polyurie provoquée par chaque injection, il convient de ne pas oublier que le bocal destiné à recueillir les urines de 24 heures doit être changé à l'heure même où le médicament diurétique est injecté.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS ET RÉSULTATS CLINIQUES

Depuis plus d'un siècle, de très nombreuses observations ont été publiées de cardiaques ayant reçu de la morphine. Il est facile, dans tout service hospitalier, d'en recueillir encore par dizaines. Pour nous limiter, nous choisirons celles où les effets de la morphine ne sont pas complètement impossibles à dégager des actions connexes et des coïncidences : elles sont en tout petit nombre. Pour chacun des cas rapportés ci-dessous, nous nous efforcerons de suggérer d'abord succinctement, par l'histoire, de quel cardiaque il s'agit ; de fixer ensuite l'état cardiaque et l'état rénal ; de relater enfin, dans l'évolution, les événements qui intéressent la morphine.

Sur les courbes, les portions ponctuées des tracés correspondent aux périodes d'administration de la morphine.

Obs. I. — *Asystolie terminale avec grande hydropisie et urémie chez un hypertendu. Morphine quotidienne pendant six semaines. Courbe de diurèse.*

M. Grou... Gaston, camionneur, âgé de 46 ans, est entré à la Pitié le 13 décembre 1935, dans le service du Professeur Clerc, au lit n° 15 de la Salle Rabelais. Il y est décédé le 10 février 1936.

HISTOIRE : Il a ignoré sa cardiopathie jusqu'en juin 1934 : à cette date, il fut pris d'étouffement à la suite d'un effort et rejeta quelques crachats mousseux. Il reçut un traitement digita-

lique avec sangsues à la région hépatique. En juillet 1934, il apprit que son cœur était en arythmie complète et que sa tension s'élevait à 28 ou 30, redescendue d'ailleurs à 18 ou 20 en quelques jours. Les urines ne contenaient pas d'albumine ; l'azotémie ne fut pas dosée. A la suite, la dyspnée d'effort s'établit plus régulièrement, accompagnée de palpitations. L'œdème apparut vers le mois de novembre 1935 et s'accrut jusqu'à imposer l'hospitalisation.

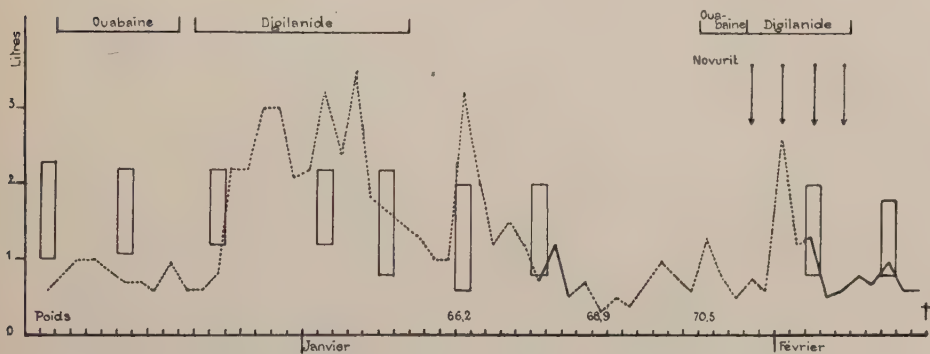
Le passé pathologique ne se compose que d'une appendicite aiguë opérée d'urgence à l'âge de 15 ans, de vagues douleurs articulaires épisodiques revenant de temps à autre depuis le service militaire, de palpitations enfin, instituées à la suite d'un bombardement en 1915. Ce camionneur fut toujours grand fumeur et bon buveur : 3 ou 4 litres de cidre ou de vin, 3 ou 4 verres de café arrosé de calvados ou de marc, 5 petits verres et plus des mêmes eaux de vie. Il n'a d'ailleurs jamais souffert de son intempérance. On ne dépiste chez lui aucun indice de syphilis, sa femme a eu 5 fausses couches de 7 mois qui seraient dues à une maladie de Banti.

EXAMEN INITIAL (14 décembre 1935). — L'orthopnée est permanente, à 30 respirations par minute. Le visage apparaît bouffi, blafard et cyanosé ; les yeux exorbités (on ne trouvera aucun autre symptôme d'hyperthyroïdie), les jugulaires distendues. De volumineux œdèmes distendent les téguments aux membres inférieurs dont les pores font moucheture, infiltrent le scrotum et remontent jusqu'à la paroi lombaire. La pointe du cœur bat dans le 5^e espace intercostal, sur la ligne mamelonnaire. L'arythmie complète, assez lente, autour de 100, laisse percevoir un souffle systolique très doux de la région mésocardique. La tension artérielle, mesurée à l'appareil de Vaquez, est de 16 1/2 - 10. Les artères apparaissent très dures, les radiales en particulier, en trachée de poulet. Le foie gros et douloureux débordant de quatre travers de doigt le rebord costal, peut être palpé malgré une ascite assez abondante et forme glaçon. Au poumon droit s'entendent de nombreux crépitants disséminés ; la base gauche est occupée par un volumineux épanchement dont on évacue 550 cc. le 17 décembre : liquide clair à Rivalta négatif, composé de quelques hématies, nombreux lymphocytes, rares polynucléaires, très nombreuses cellules endothéliales. Les urines s'établissent entre 750 cc. et 1 litre, sans albumine. L'orthodiagramme indique un cœur globalement dilaté, surtout aux cavités gauches (flèche ventriculaire de 25 millimètres), une aorte élargie (diamètre 32 millimètres) de teinte normale. L'azotémie est do-

sée à 0,79. L'absence de cylindres granuleux dans l'urine sera reconnue plus tard (21 janvier 1936). Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

EVOLUTION : Dès la première nuit, ce cardiaque reçoit une injection de *morphine*, qui va être désormais répétée chaque soir durant des semaines ; souvent on y adjoindra des injections d'un composé d'opium total et de belladone (Spasmalgine).

1° Du 15 décembre au 12 janvier, l'ouabaine par voie veineuse à la dose de 1/4 de milligramme, chaque jour, pendant huit jours, n'a aucun effet ni sur la dyspnée ni sur le pouls qui s'accélère jusqu'à 130, ni sur la diurèse qui n'atteint pas le litre. Un extrait de digitale jaune, par voie veineuse également, combiné



à la théobromine (la morphine quotidienne continuant toujours), apaise le cœur à 80 et provoque une polyurie à 3 litres qui se prolongera jusqu'au 6 janvier 1936.

Au cours de cette période, il a fallu répéter deux fois la thoracentèse (750 cc. à chaque fois). Une épreuve de phénolsulfonephtaléine, le 27 décembre, a donné 35 % (voie veineuse en 20 minutes).

L'azotémie s'est abaissée de 0,79 à 0,51 (10 janvier). Mais le poids, en dépit des évacuations pleurales et de la polyurie, s'élève de 62,300 à 66,300 (12 janvier). La tension artérielle se maintient à 15-8. Sur le cœur ralenti, on croit saisir par moments un double souffle à la base et un rythme à trois temps à la région épigastrique.

2° Du 12 janvier au 22 janvier, la diurèse se tarit progressi-

vement. Des suppositoires diurétiques à base de théophylline restent sans effet. On suspend la morphine pendant trois jours (16, 17, 18 janvier) et le volume urinaire baisse encore, passant de 1 litre 500 à 0,500.

Une nouvelle épreuve de phénolsulfonephtaléine, le 15 janvier, indique une élimination moindre, à 20 %. L'urine ne contient toujours pas d'albumine le 18 janvier. Le 20 janvier ce cardiaque est pris de malaises, de vomissements, d'excitation psychique : il veut s'en aller, changer de lit. Les œdèmes deviennent monstrueux. Le pouls s'accélère à 135. La diurèse tombe à 300 cc. Le poids augmente encore, à 68,200. On institue une nouvelle cure d'ouabaine, préparée par une quatrième évacuation pleurale de 500 cc.

3° Du 22 janvier au 10 avril, c'est la phase terminale. L'ouabaine ramène le débit urinaire à 1 litre. Mais le pouls reste rapide ; la dyspnée croissante conduite à doubler la dose de *morphine*. L'extrait de digitale jaune, repris après 4 jours d'ouabaine, se révèle moins heureux que la première fois et n'empêche pas la diurèse de retomber à 500 cc. le 29 janvier. Le poids atteint alors 70,500. On continue la digitaline, on restreint la morphine à un centigramme, on évacue encore 800 cc. de liquide pleural et on prescrit du novurit. Une première injection de 1/2 centimètre cube n'a aucun effet ; une seconde de 1 cc. donne 2 lit. 750 (31 janvier).

Le 2 février, tentative de défenestration. On supprime définitivement la morphine. L'état semble d'abord s'améliorer. La dyspnée s'apaise. Le cœur se ralentit, autour de 100 et se régularise : il donne l'impression d'un rythme de galop. La diurèse se maintient à 0,750. Les œdèmes régressent nettement.

Mais le 6 février, après une nuit très agitée, la désorientation reprend, précédant de peu la torpeur. La respiration suit un rythme périodique. L'azotémie est à 0,83. Une albuminurie légère apparaît.

Et avec un pouls calme, régulier, bien frappé à 105, avec une tension qui se maintient à 15-9, avec une diurèse qui ne tombe pas au-dessous de 750 cc., ce cardiaque va passer de la somnolence à la mort le 10 février.

L'autopsie montre un épanchement bilatéral très abondant ; un cœur volumineux pesant 675 gr., muni de valvules en apparence normales ; les reins, de volume normal, facilement décortiqués, apparaissant congestifs à la coupe.

COMMENTAIRES :

Cette observation est un exemple de celles que l'on peut recueillir dans la pratique courante chez les nombreux cardiaques traités par la morphine : les multiples médications mises simultanément en jeu, les progrès de l'insuffisance cardiaque lui enlèvent toute valeur démonstrative au sujet de l'influence de la morphine. Accusera-t-on cette drogue d'avoir élevé l'azotémie de 0,51 à 0,83 à la période terminale, plutôt que de lui attribuer la chute de 0,79 à 0,51 à la première période ?

Nous noterons, tout au moins, que cette longue série d'injections de morphine :

- n'a pas empêché la diurèse de s'élever à 3 litres sous l'effet de la digitale ;

- n'a pas empêché l'azotémie de se réduire de 0,79 à 0,51 ;

- n'a pas empêché le novurit de donner une polyurie de près de trois litres.

Obs. II. — *Œdème aigu du poumon chez un cardiaque. Traitement morphinique prolongé. Oligurie.*

M. Gui... Paul, âgé de 68 ans, ancien instituteur, administré à l'Hospice de Bicêtre depuis le 21 avril 1935, a passé son dernier séjour à l'infirmerie du 15 juin au 12 juillet 1936, jour de sa mort.

HISTOIRE : Tout jeune, il a perdu ses parents, morts de tuberculose pulmonaire en 1877 et 1878. Lui-même a été réformé pour bronchite chronique dite tuberculeuse (sans bacilles constatés dans l'expectoration) et pour lésion cardiaque. La cardiopathie a été reconnue par un médecin à la suite d'une crise de rhumatisme articulaire aigu, survenue à l'âge de 18-19 ans, ayant imposé le repos au lit pendant plusieurs jours. Hémoptysie de sang rouge à l'âge de 20 ans. Par la suite, à plusieurs reprises, « points pleurétiques sans pleurésie vraie ».

Les premiers troubles se manifestèrent en 1931, sous forme de suffocations, dyspnée progressive et accès asthmatiformes nocturnes. Un œdème aigu, avec expectoration mousseuse abondante, serait même survenu au cours d'un séjour à la Pitié ; il n'a pas imposé la saignée. Les jambes ont enflé peu à peu. Et dès lors ce cardiaque a traîné d'hôpital en hôpital jusqu'à son admission

à Bicêtre. Pendant quelque temps il a pu s'y employer à courir chaque matin, dès l'aurore, pour vendre les journaux. La suffocation le contraignit à s'arrêter et à entrer à l'Infirmierie du 20 au 28 janvier 1936, puis le 15 juin 1936.

EXAMEN LE 16 JUIN 1936 : Le visage attire l'attention par son teint blafard, marqué d'une couperose discrète, sans cyanose. La dyspnée reste modérée. La pointe du cœur bat dans le 6^e espace, sur la ligne mamelonnaire, sans donner de choc en dôme. Le cœur est régulier mais rapide à 120. On y entend un double souffle de la base, le systolique rapeux, le diastolique plus doux, mieux perçu à la région xiphoïdienne. Les troncs artériels ne semblent guère indurés ou sinueux, tension artérielle à 14,5-6,5. Des œdèmes volumineux, blancs et très mous, déforment les membres inférieurs jusqu'à la racine des cuisses. Le foie est normal, de même que les poulmons, les réflexes cutanés et tendineux. Les pupilles apparaissent égales, régulières, myotiques, réagissant à peine à la lumière. Les urines ne contiennent pas d'albumine. L'azotémie est à 0,37. Les réactions de Bordet-Wassermann et Kahn (Standard) sont partiellement positives.

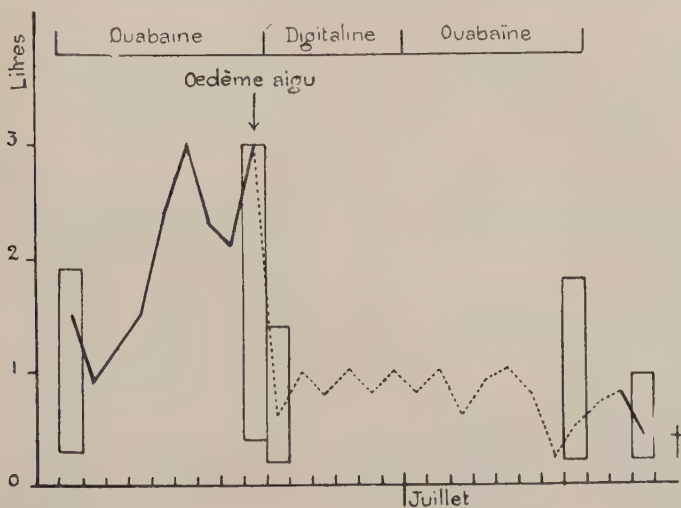
EVOLUTION : L'ouabaine à la dose quotidienne de 1/4 de milligramme par voie veineuse porte la diurèse à 3 litres au bout de 6 jours.

Dans la nuit du 24 juin, éclate une crise d'œdème aigu du poulmon avec paroxysme hypertensif à 20-7. Une saignée de 500 gr. est pratiquée d'urgence en même temps qu'une injection de 1 centigramme de *morphine*. Dès lors, le malade recevra chaque jour cette même dose de morphine, sans interruption pendant 16 jours, jusqu'au 9 juillet.

Au lendemain de la crise d'œdème aigu, la dyspnée se calme, la tension artérielle revient à 14-6. Mais le cœur reste accéléré à 130, avec de nombreuses extrasystoles. Un nouveau signe d'auscultation apparaît : non pas un bruit de galop, mais un souffle systolique de la pointe, propagé vers l'aisselle, de timbre plus sourd que le souffle de la base. Aux poulmons les râles crépitants demeurent nombreux. Le volume urinaire est tombé à 600 cc.

Les jours suivants la diurèse se maintient au-dessous d'un litre, en dépit de la digitaline, en dépit de l'ouabaine intraveineuse qui, cette fois, se montre sans effet. Les œdèmes progressent jusqu'à l'anasarque. Le 9 juillet, alors que l'état reste strictement stationnaire, on suspend la morphine, sans autre raison que de préparer des épreuves de contrôle ; en même temps on substitue la digitaline à l'ouabaine. Le lendemain on trouve un

malade somnolent, cyanosé, algide, en collapsus ; la tension artérielle est effondrée à 10-7. Mort le 12 juillet. Un dosage d'urée pratiqué *in extremis* indique 1 gr. 29. Aucune trace d'albumine n'est apparue, à aucun moment, dans les urines.



COMMENTAIRES :

Dans cette observation d'aortique chez qui la morphine fut instituée à l'occasion d'un accident paroxystique d'œdème aigu du poumon, il apparaît que :

1° Le volume urinaire est tombé de 3 litres à 600 cc. le jour même où le malade reçut la première injection de morphine ;

2° Au cours de la période de morphine la diurèse n'a jamais dépassé un litre. La digitaline est restée sans effet ; de même l'ouabaine intraveineuse qui pourtant, 10 jours auparavant, avait déclenché une polyurie de 3 litres ;

3° L'azotémie étant de 0,37 avant la série de morphine ; de 1 g. 29 après ;

4° Au lendemain de la suspension de morphine est survenu un collapsus mortel.

Ces faits ne renseignent sur l'influence de la morphine que dans la mesure où l'on peut distinguer ceux qui résultent de

la faillite ventriculaire soudaine manifestée par l'œdème aigu. Pour les interpréter, pour apprécier les coïncidences, il n'est point d'autre guide que l'impression clinique.

Obs. III. — *Angine de poitrine. Fonctionnement rénal sensiblement normal. Anurie à la suite d'une crise traitée par trois centigrammes de chlorhydrate de morphine. Influence de la morphine sur la diurèse. Epreuve de Rehberg.*

M. Bal... Pierre, forgeron, âgé de 60 ans, est entré à l'hôpital Tenon, dans le service du Professeur Agrégé Guy Laroche, salle Couverchel, n° 20, le 19 juin 1936, pour crises d'angine de poitrine.

HISTOIRE : Cet homme n'avait jamais ressenti le moindre trouble analogue avant mai 1936. Tout au plus, depuis un ou deux ans, se trouvait-il gêné par des accès de lassitude, des fourmillements dans les jambes. Cinq crises sont survenues depuis mai 1936. Elles débutaient à la fin de la digestion, vers 18 heures le soir, ou 2 heures dans la nuit, non déclenchées par la marche, les efforts, le vent. Elles consistaient en une douleur constrictive en étai bas situé, enserrant la base du thorax au niveau de l'appendice xiphoïde, remontant vers l'aisselle gauche et gagnant tout le bras gauche « comme si on l'étripait ». Ces crises ne s'accompagnaient d'aucune angoisse, mais de troubles digestifs discrets (éructations, nausées), de troubles vasomoteurs, d'agitation. Elles duraient plusieurs heures, laissant un endolorissement persistant de la région précordiale, jamais elles ne furent suivies d'oligurie : le malade est catégorique sur ce point.

Chancre syphilitique en 1896, traité par liqueur de Van Swieten et pilules de Ricord. Ostéite gommeuse du sternum en 1898. En 1925, la réaction de Bordet-Wassermann se révélait positive et un traitement à l'huile grise fut institué.

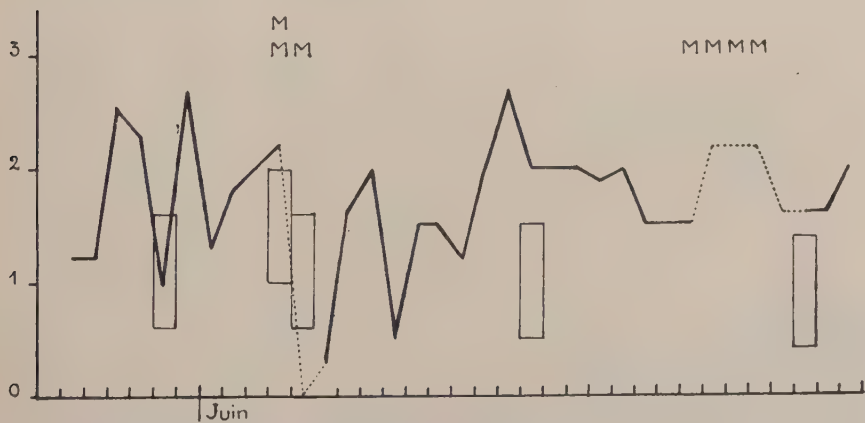
EXAMEN : Le 20 juin 1936. Homme de robuste embonpoint, d'aspect floride. Le cœur normalement situé, régulier, très assourdi, ne donne à entendre aucun bruit anormal, pas de souffle, pas de frottement, pas de galop. La tension artérielle est à 13-8. Les artères ne semblent guère scléreuses. Aucun œdème. Foie et rate difficiles à apprécier. Poumons normaux. Aucune trace d'albumine dans les urines.

Les réflexes achilléens sont abolis ; on ne trouve aucun signe d'ataxie ; les pupilles apparaissent normales. Le seul stigmate syphilitique relevé est une cicatrice de fistule sternale. Un ortho-

diagramme, le 29 juin, dessine une silhouette cardiaque normale ; l'aorte mesure 32 millimètres.

Un électrocardiogramme, le 25 juin, enregistré et interprété dans le service du Professeur Lian, indique : en première dérivation T profondément négatif précédé d'une onde coronarienne ; en deuxième dérivation, léger ressaut de Q R, T invisible ; en troisième dérivation, aspect inverse de la première.

EVOLUTION : Un traitement de cyanure de mercure est institué, par groupes de trois injections consécutives séparés par deux jours de repos. Au cours de ce traitement, du samedi 4 juillet au soir au dimanche 5 juillet à midi, sévit la plus violente des crises qu'ait jamais subies le malade. L'état de mal angineux s'accompagne de vomissements, d'un petit crochet thermique à 37°8, d'une légère baisse de la tension artérielle (de 15-10 le 4 au matin, à 13-8 le lendemain). *Trois centigrammes de chlorhydrate de morphine* furent injectés dans la nuit : à 19 heures, à 23 heures, à 7 heures le lendemain. Le jour suivant les urines se tarirent : le malade tourmenté sans cesse par un ténésme vésical, émit à peine quelques gouttes ; on a vérifié qu'aucun globe vésical ne se développait.



Le surlendemain (6 juillet) le volume urinaire se limita à 250 cc. Les jours suivants, il revint au taux habituel de 1.700, 2.000. On a pu préciser que, au cours de la crise, les boissons ne furent pas réduites au point d'expliquer l'anurie. Un second électrocardiogramme, à ce moment, ne se montra guère différent du premier.

A cet homme qui apparaissait si sensible à la morphine, nous avons administré en période de calme, à titre vraiment expérimental, un centigramme de chlorhydrate chaque soir, pendant

cinq jours consécutifs, du 22 au 26 juillet. Pendant ces cinq jours le volume urinaire, qui se maintenait auparavant à 1 lit. 500, s'est établi en plateau à 2 l. 200 ; il est retombé à 1 lit. 500 le jour même où la morphine a été supprimée.

EPREUVES DE REHBURG : Le fonctionnement rénal a été exploré par le procédé de Rehberg le premier et le dernier jour de l'administration de morphine. Les deux épreuves furent scrupuleusement exécutées selon le même protocole :

— à 10 heures, absorption de 2 grammes de créatine (et non de créatinine) dans deux verres d'eau sucrée ;

— à 11 heures : évacuation de la vessie ;

— à 11 h. 30 : prise de sang ;

— à 12 heures : recueil des urines (sans cathétérisme).

Pour la seconde épreuve, à 10 heures, au moment même où il prenait la créatine, le patient reçut un centigramme de chlorhydrate de morphine.

RÉSULTATS

	1 ^{re} épreuve (21 juillet)		2 ^e épreuve (27 juillet)	
	Sang	Urines	Sang	Urines
Urée (g.)	0,30	10,63	0,25	10,26
Chlorures (g. en ClNa)	5,52	7,25	6,19	10,99
Créatinine (milligr.)	15	700	15	1.000
Créatinine de la créatine (mg.)	17	400	15	700
Volume urinaire en 1 h.	81 cc.		102 cc.	

INTERPRÉTATION

	1 ^{re} épreuve	2 ^e épreuve
Indice de concentration de la créatinine	46,6	66,6
Coefficient d'épuration sanguine de la créatinine = filtrat glomérulaire	60 cc.	113,2 cc.
Coefficient d'épuration sanguine de l'urée	46,1 cc.	69,7 cc.
Pourcentage de l'urée réabsorbée	$(60-46) \times \frac{100}{60} = 23,3$	$(113,2-69,7) \times \frac{100}{113,2} = 38,4$
Coefficient d'épuration des chlorures	1,7 cc.	3,01 cc.
Pourcentage des chlorures réabsorbés	$(60-1,7) \times \frac{100}{60} = 97 \%$	$(113,2-3) \times \frac{100}{113,2} = 97,3 \%$

COEFFICIENTS URÉO-SÉCRÉTOIRES : Les chiffres précédents permettent de calculer la constante d'Ambard et les coefficients de Van Slyke.

	1 ^{re} épreuve	2 ^e épreuve
Constante d'Ambard	0,082	0,061
Coefficient moyen d'épuration sanguine (Cs) .	41,2 cc.=76,2 %	53,3 cc.=98,6 %

COMMENTAIRES :

Chez cet angineux atteint vraisemblablement d'infarctus du myocarde l'appareil cardio-vasculaire semble normal ; l'azotémie, les coefficients uréo-sécrétoires indiquent une dé-puration rénale satisfaisante. Les faits suivants sont à retenir dans son histoire :

1° A la suite d'une crise plus violente que les précédentes, traitée par trois centigrammes de chlorhydrate de morphine dans la nuit, une *anurie absolue* s'établit pendant plus de 24 heures.

Au cours d'une période d'injections quotidiennes de 1 centigramme, la diurèse s'est maintenue à un niveau plus élevé que les jours précédents et suivants (2 lit. 200 au lieu de 1 lit. 500).

2° A la suite de cette série, l'azotémie s'est abaissée de 0,30 à 0,25.

3° Les divers coefficients uréo-sécrétoires s'accordent à n'indiquer que de minimas variations, dans le sens de l'amélioration (constante de 0,082 à 0,061).

4° L'épreuve de Rehberg donne à calculer, sous l'influence de la morphine, un filtrat glomérulaire plus volumineux (113 cc. au lieu de 60), un taux d'urée réabsorbé plus élevé (38 % au lieu de 23 %), un pourcentage non modifié pour les chlorures (97 %).

Obs. IV. — *Insuffisance ventriculaire gauche chez un cirrhotique. Traitement morphinique prolongé à un, puis deux centigrammes par jour pendant un mois. Etude de la diurèse et de la sécrétion uréique.*

M. Roch... Mathieu, administré à l'Hospice de Bicêtre depuis mars 1935, ci-devant garçon marchand de vin, a fait de nombreux séjours à l'Infirmierie, le dernier datant du 10 avril au 2 août 1936.

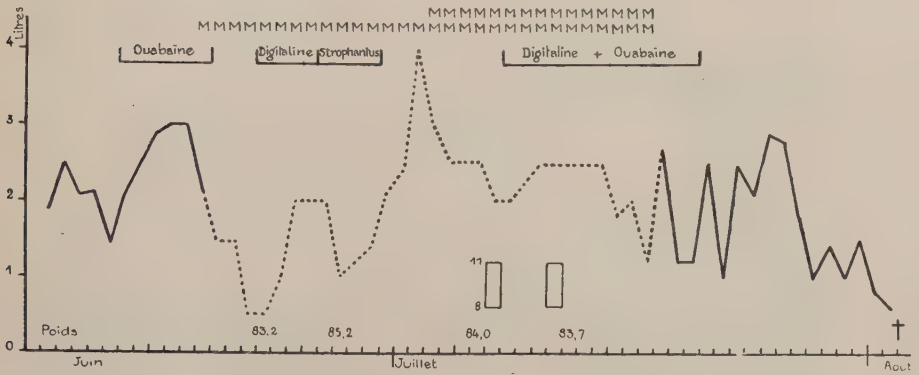
HISTOIRE : Il se sait cardiaque depuis 1930, date à laquelle un accès dyspnéique survenu soudain au cours de son travail l'avait conduit dans le service du Professeur Vaquez à la Pitié : le diagnostic principal porté alors fut « cirrhose alcoolique ». Dès lors, les accès de suffocation se répétèrent. En 1932, apparurent des œdèmes discrets, un épanchement pleural et dans le service du Professeur Aubertin, l'hypertrophie cardiaque fut reconnue. Un orthodiagramme, daté de 1935, indique un gros cœur étalé, augmenté de volume en totalité, surtout sur le ventricule gauche. L'azotémie atteignait à cette époque 0,38 à 0,45. Aucun autre accident paroxystique de défaillance cardiaque n'est survenu ; mais actuellement les crises de pseudo-asthme se répètent, de plus en plus fréquentes, quotidiennes et leurs cures tonicardiaques doivent se succéder sans relâche.

Dans le passé outre la copieuse intoxication alcoolique, on relève une typhoïde à l'âge de 18 ans, une orchite, mais aucun chancre.

EXAMEN (18 juin 1936) : Aspect de pléthorique trapu, au cou massif, au thorax globuleux, à l'abdomen rebondi. Respiration courte et poussée entrecoupant la parole. La dyspnée empêche cet homme de s'allonger et même de se renverser en arrière pour s'adosser aux oreillers et l'oblige à passer les nuits assis sur une chaise ou accoudé à la mansarde. Les jugulaires se gonflent, surtout au décubitus. Les œdèmes ne remontent pas au delà des genoux. Chez cet emphysémateux on perçoit au cœur des bruits très assourdis, une tachycardie régulière à 120, un bruit de galop franc. Le pouls, très mou sous des artères souples, donne parfois l'impression d'alternance. La tension artérielle se maintient à 11-8. Le foie est difficile à délimiter, sensible à la pression. L'abdomen, météorisé, semble libre de toute ascite. Aux poumons, on entend des râles crépitants fins sur toute la hauteur des deux champs pulmonaires ; un épanchement pleural droit impose des thoracentèses répétées (400 cc. le 19 et le 27 juin 1936). L'examen neurologique systématique ne donne rien à signaler. Pas d'albuminurie.

EVOLUTION : Ce cardiaque a reçu de la *morphine* du 18 juin au 18 juillet 1936, à raison de 1 centigramme chaque soir, puis de 2 centigrammes par jour, à partir du 3 juillet 1936. Pendant ce mois, les boissons furent sévèrement contrôlées, autant que faire se peut, et limitées à 1/2 litre de lait, 1/2 litre de tilleul,

1/2 litre d'eau lactosée. Sur la courbe d'urines reproduite ci-dessous, on peut voir que, au cours des trois premiers jours de cure morphinique, la diurèse est descendue régulièrement de 3 litres à 500 cc. Elle reprit ensuite peu à peu pour atteindre 4 litres le 2 juillet, retombant à 2 lit. 500 précisément le jour où la dose de morphine fut doublée. Mais on doit noter aussi bien que la phase d'oligurie coïncide avec la constitution d'épanche-



ments pleuraux et que, après la thoracentèse, la diurèse a repris, entre 2 litres et 2 lit. 500 à peu près au taux antérieur à l'administration de morphine.

Le poids suit d'ailleurs une courbe parallèle :

le 21 juin	83,200
le 28 juin	85,400
le 6 juillet	84
le 12 juillet	83,700

L'absence d'ALBUMINE dans les urines fut vérifiée le 29 juin, le 7 juillet, le 29 juillet.

L'AZOTÉMIE : le 29 juin : 0,24, après 10 jours de morphine à 1 ctgr. ;

le 15 juillet : 0,28, après 15 jours de morphine à 2 ctgr. ;

le 28 juillet : 0,29, 10 jours après arrêt de la morphine.

AZOTÉMIE ET CONSTANCE D'AMBARD :

0,29 0,29

		Volume				
		Azotémie	Urée	en IH	Constante	
29 juin ..	0,24	17,45	25	0,092	Après 10 jours morphine à 1 ctgr.	
15 juillet .	0,28	8,12	40	0,13	Après 15 jours morphine à 2 ctgr.	
28 juillet .	0,29	8,71	47	0,12	Après 10 jours sans morphine.	

(Il faut noter que pour la première épreuve et non pour les suivantes les urines furent recueillies par cathétérisme.)

COEFFICIENT DE VAN SLYKE :

29 juin CS=46,5, soit 86 % de la normale.

15 juillet Cs=25,5, soit 47 % de la normale.

28 juillet Cs=26,9, soit 49 % de la normale.

Cet homme, suffoquant de plus en plus, est mort des progrès de la défaillance cardiaque le 2 septembre 1936, n'ayant pas reçu de morphine depuis le 17 juillet. Jusqu'aux derniers jours, la diurèse n'a pas cessé de se maintenir entre 1 lit. et 2 lit. 500.

L'autopsie a montré des poumons congestifs et œdémateux dans leur ensemble, sans sclérose notable. Cœur pesant 730 gr., globalement dilaté, mais surtout aux cavités gauches ; parois flasques, molles, adipeuses, peu hypertrophiées (épaisseur maxima de 16 à 18 mm.) ; valvules normales ; aorte intacte, non dilatée, non athéromateuse. Reins volumineux et congestifs, facilement décor-tiqués, pesant 215 et 205 grammes, le rein droit portait à sa surface, à la partie moyenne du bord externe, une cicatrice ravinée ; les deux ont été prélevés pour examen histologique : « Rein dans lequel sont creusées de très nombreuses cavités de taille variable dont la paroi est de type vasculaire et l'aspect général celui d'un angiome simple ; les éléments nobles, glomérules et tubes, ne sont pas modifiés ».

COMMENTAIRES :

Cette observation montre un cas de cure morphinique prolongée durant un mois, au cours d'insuffisance ventriculaire gauche chez un cirrhotique.

— La morphine ne peut être accusée sans réserve des chutes de diurèse survenues dans cette période ; en tous cas elle n'a pas empêché le volume urinaire d'atteindre un jour 4 litres et de se maintenir régulièrement autour de 2 lit. 500.

— Aucune albuminurie n'est apparue.

— L'azotémie ne s'est pratiquement pas élevée, passant de 0,24 à 0,28.

— Les coefficients uréo-sécrétoires ne sont malheureusement pas comparables en toute rigueur puisque les urines n'ont pas été recueillies dans les mêmes conditions (cathétérisme la première fois seulement). Néanmoins, constantes d'Ambard et coefficients de Van Slyke s'accordent pour indiquer un déficit persistant de la fonction rénale.

Obs. V. — *Défaillance cardiaque au cours d'aortite athéromateuse chez une scléreuse de 78 ans, non urémique. Série continue d'injections quotidiennes de morphine pendant un mois. — Etude de la diurèse, des coefficients uréo-sécrétoires, des éliminations urinaires d'urée et de chlorures.*

Mlle Fou..., âgée de 78 ans, administrée à l'hospice de Bicêtre (5° 2°) depuis le 27 avril 1936, est passée d'urgence à l'Infirmier, le 2 juin 1936, à l'occasion d'un accès d'asthme cardiaque.

HISTOIRE : Depuis plus de 30 ans, elle est traitée régulièrement pour le cœur, par des cures de digitale et théobromine. Elle n'a d'ailleurs jamais souffert que de dyspnée d'effort, avec, par moments, œdèmes des jambes. En septembre 1935, elle est restée hospitalisée six mois à la Pitié pour bronchite et entérite aiguë. On ne trouve aucun antécédent précis, pas de maladie rhumatismale, pas de chorée, aucune maladie infectieuse.

EXAMEN : Le 2 juin 1936, on trouve cette femme dans une torpeur subcomateuse, avec dyspnée stertoreuse, non accompagnée d'expectoration. Mais elle n'a guère l'aspect d'une cardiaque : pas de cyanose, aucune infiltration œdémateuse, pouls parfaitement calme et régulier à 108. La pointe du cœur se situe dans le cinquième espace sur la ligne mamelonnaire ; aux deuxième et troisième espaces intercostaux gauches, on palpe un gros frémissement diastolique. On entend, à la base du cœur, un double souffle : le systolique très rude, râpeux, désagréable à l'oreille ; le diastolique sonore, bien timbré, prolongé, propagé au bord du sternum. A la pointe, on perçoit une sorte de rebondissement du premier bruit qui ne peut s'interpréter franchement ni comme un roulement, ni comme un galop ; les bruits sont d'ailleurs parfaitement bien frappés. L'aorte au creux sus-sternal, les humérales, les radiales ; tous les troncs artériels apparaissent indurés et flexueux. L'appareil de Vaquez indique une tension artérielle de 18-8. Le foie, sensible à la pression, dépasse le rebord costal

l'un travers de main, surmonté par un épanchement pleural droit abondant. Une première thoracenthèse, le 5 juin, évacuera 600 cc. d'un liquide séro-fibrineux contenant 85 % de lymphocytes, 3 % de polynucléaires et 12 % de placards endothéliaux. Aucun symptôme neurologique. Les urines, réduites à 600, puis à 300 cc., ne montrent aucune trace d'albumine. Azotémie à 0,43, le 6 juin 1936. Réactions humérales de la syphilis négatives.

EVOLUTION : L'ouabaïne intra-veineuse calme d'abord la dyspnée, dissipe la torpeur, mais laisse le volume urinaire au-dessous de 500 cc. Sous l'effet de la théobromine, la diurèse monte à 1 puis à 2 litres (22 juin). Avec le vin de Trousseau, elle atteint 3 litres. Mais, à ce moment, des œdèmes apparaissent qui persisteront jusqu'au 30 juin, malgré la polyurie.

Une série d'injections quotidiennes de 1 centigramme de chlorhydrate de morphine est instituée le 29 juin et se prolonge sans interruption jusqu'au 31 juillet.

Durant ce mois, les boissons ont été limitées à 1 litre de lait et 1/2 litre de tisane.

LA DIURÈSE a oscillé irrégulièrement entre 1 et 2 litres.

LE POIDS presque quotidiennement suivi est resté remarquablement fixe entre 46,200 et 46,700.

L'ALBUMINURIE, recherchée tous les deux ou trois jours, a toujours été nulle.

Des cylindres granuleux, peu nombreux, furent trouvés dans l'urine le 18 juillet.

AZOTÉMIE ET CONSTANCE D'AMBARD :

	Azotémie	Urée urinaire	Volume en 1H	Constante	
6 juin	0,43				Avant morphine.
26 juin	0,34	7,56	40	0,17	Avant morphine.
10 juillet	0,48	0,96	27	0,23	Morphine 1/2 h. avant.
13 juillet	0,53	10,40	44	0,21	Morphine 1/2 h. avant.
30 juillet	0,34	17,15	16	0,15	Morphine vespé- rale quotidienne.
10 août	0,43				Sans morphine.

Une demi-heure avant les épreuves des 10 et 13 juillet, la malade a reçu une injection de 1 cg. de chlorhydrate de morphine, en plus des injections habituelles du soir.

COEFFICIENTS DE VAN SLYKE :

Coefficient moyen d'épuration sanguine :

le 26 juin :	=17,7	c'est-à-dire	32,7 %	de la normale
le 10 juillet	= 9	—	17 %	—
le 13 juillet	=15,5	—	28,5 %	—
le 30 juillet	=25	—	46 %	—

URÉE ET CHLORURES URINAIRES :

	Urée		Chlorures		régime
	p. l.	p. 24 h.	p. l.	p. 24 h.	
27 juin	4,28	9,84	4,59	10,55	déchloruré abs.
30 juin	5,29	11,90	3,18	7,17	id.
4 juillet	6,55	9,80	2,14	3,21	id.
10 juillet	5,67	9,35	5,40	8,91	id.
16 juillet	7,56	9,45	5,15	6,44	10 g. de sel.
20 juillet	5,04	8,57	5,21	8,86	id.
24 juillet	9,16	12,82	3,64	5,09	normal.
27 juillet	9,33	13,99	4,23	6,34	id.

Les chlorures ingérés durant cette période furent réglés ainsi :

- du 21 juin au 16 juillet : régime déchloruré absolu ;
- du 16 juillet au 21 juillet : 10 grammes de sel par jour ;
- à dater du 21 juillet : régime normal, sel non pesé.

RAPPORT URÉIQUE HÉMATO-URINAIRE DE COTTET :

- le 26 juin : 3,45 avant morphine ;
- le 10 juillet : 5,14 après morphine.

Sous l'influence de la morphine, l'état n'a pas cessé de s'améliorer, sauf du 21 au 23 juillet où la dyspnée reprit et où les jambes s'infiltrèrent d'œdème très légèrement. Le 12 août, cette cardiaque a pu quitter l'Infirmierie et reprendre une vie active. Revue en octobre 1936, elle avait alors une azotémie de 0,38.

COMMENTAIRES :

Cette observation concerne une femme âgée, scléreuse, atteinte d'aortite athéromateuse, avec gros troubles de la dépuratation rénale. Une série continue de morphine, prolongée durant un mois, donne à retenir les faits suivants :

1° Le volume urinaire n'a subi aucune réduction manifeste : le poids est resté stationnaire ;

2° L'azotémie a une tendance à s'élever au début, mais très légèrement et de manière très transitoire ;

3° La constante d'Ambard et le coefficient de Van Slyke ont varié parallèlement, indiquant un déficit net de la dépuratation uréique au cours des épreuves pratiquées 1/2 heure après injection de morphine ; mais dans l'ensemble les chiffres se trouvent meilleurs à la fin qu'au début de la série de morphine, et les taux de concentration de l'urée dans l'urine se sont régulièrement élevés. Peut-être faut-il tenir compte de l'accoutumance ;

4° Les dosages en série de l'urée et des chlorures dans l'urine n'apportent guère dans ce cas de renseignements explicites.

Obs. VI. — *Hypertendu cardio-rénal. — Diurèse provoquée. — Elimination de l'urée, des chlorures, de la phénolsulfonéphthaléine. — Disparition de l'albuminurie au cours du traitement morphinique.*

M. Mac..., Pierre, a été suivi dans le service du Professeur Clerc, à la Pitié, au lit n° 19, de la Salle Corvisart, du 24 janvier au 31 mars 1936.

HISTOIRE : Employé à la Compagnie du P.-O., âgé de 42 ans, il se sait hypertendu depuis 1919, à l'occasion d'un examen médical systématique. Il n'a pas souffert de son hypertension jusqu'en 1935. Mais en 1929, au cours d'une « congestion pulmonaire », on lui découvrit 0,83 d'azotémie, sans albuminurie ; après être revenue à 0,33 durant la convalescence, l'urée sanguine n'a pas tardé à s'élever encore à 0,83. En avril 1935, premiers troubles : céphalée occipitale, dyspnée d'effort, nycturie. Depuis novembre 1935, la dyspnée s'établit en permanence, continue, marquée parfois d'une expectoration mousseuse, rosée. Cet hypertendu n'a jamais subi de grand accident paroxystique pulmonaire ou vasculaire. Dans son passé, on ne trouve seulement à noter qu'une intoxication par l'ypérite durant la guerre.

EXAMEN INITIAL (26 janvier 1936) : Cet homme apparaît polypnéique, à 30 respirations par minute environ, mais sans orthopnée, sans cyanose, sans turgescence des jugulaires. Pas d'œdème. Tension à 26-16 à l'appareil de Vaquez. Pouls régulier à 105 ; artères souples. La pointe du cœur bat sur la ligne mamelonnaire dans le cinquième espace intercostal : à ce niveau, se per-

çoit un *galop présystolique* franc. Le foie ne semble ni tuméfié ni sensible. Réflexes pupillaires et tendineux normaux.

L'urine assez abondante, au-dessus de 2 litres, contient 6 grs d'*albumine* par litre et de nombreux *cylindres granuleux*. L'urée sanguine est de 0,58.

L'examen du fond d'œil révèle une « pseudo-névrite azotémique avec exsudats et hémorragie maculaire et péricapillaire ; œdème papillaire très important ».

Par orthodiagramme le cœur apparaît globalement dilaté, mais surtout quant au ventricule gauche. L'aorte mesure 38 millimètres de diamètre.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

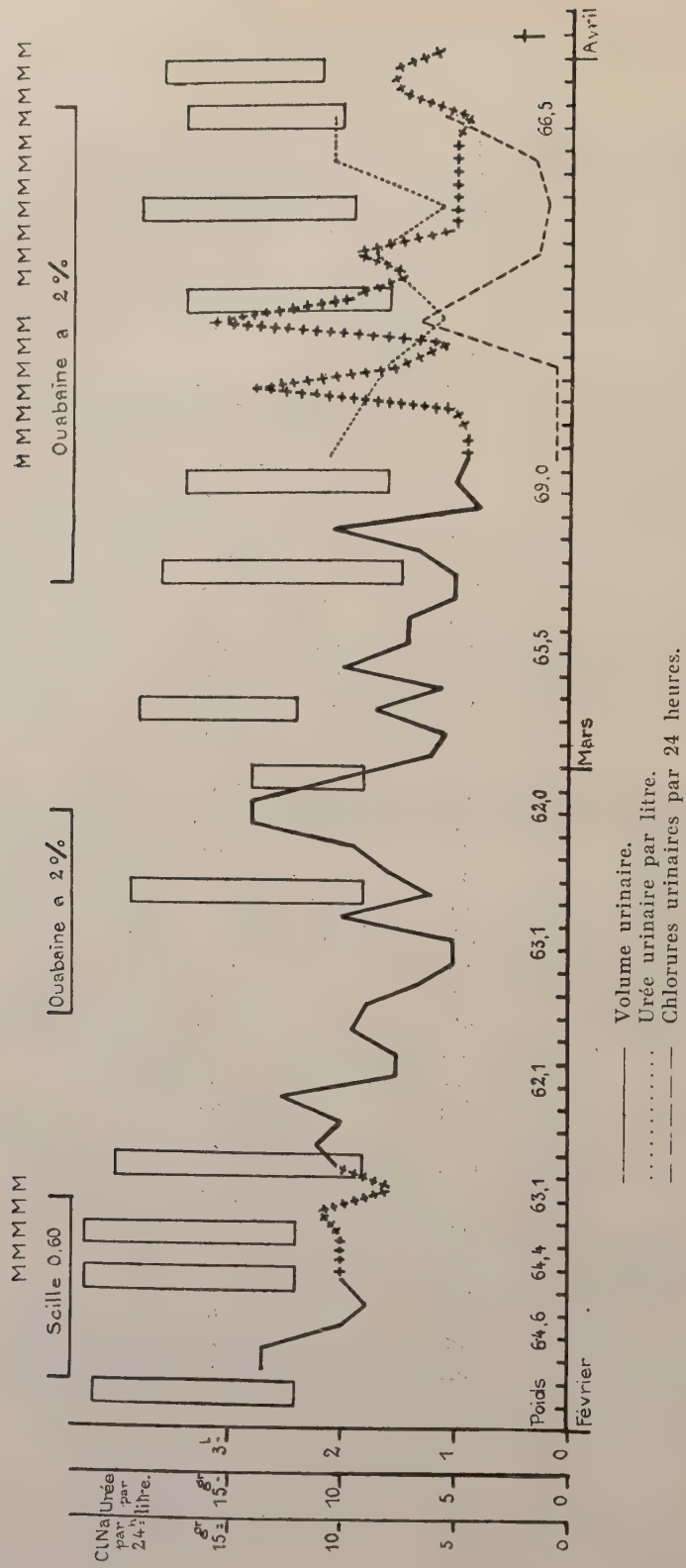
L'ÉVOLUTION se compose des progrès de l'insuffisance ventriculaire gauche, conclue par la mort le 2 avril 1936. A dater du 8 février, la dyspnée s'accroît en orthopnée à 50 respirations par minute, prenant certains jours un rythme périodique (10 février). Au bruit de galop, s'ajoute un souffle systolique mésocardiaque, doux, profond, inconstant (8 février). Le pouls devient nettement alternant, à la palpation comme à l'auscultation sous brassard. Le foie déborde le rebord costal de 1 travers de doigt, douloureux à la pression, et l'infiltration œdémateuse des téguments se laisse deviner (10 février).

Une cure ouabaïnique (100 gouttes *per os* de solution à 2 %) améliore pour un temps cette défaillance cardiaque (24 février) améliore la dyspnée (34), effaçant le bruit de galop, le souffle systolique, le pouls alternant, ralentissant le cœur à 90. Cependant la pointe s'abaisse au sixième espace, le galop protodiastolique grave ne tarde pas à reparaitre et le 29 février se déclenche un accès de tachycardie régulière à 190, prolongé durant 4 h.

En dépit de l'ouabaïne, l'hydropisie progresse, envahissante, aboutissant à un grand anasarque, mais sans épanchement pleural ; le cœur, toujours en galop, s'assourdit et s'accélère ; la tension artérielle, jusque-là stabilisée aux environs de 25-14, se contracte jusqu'à 25-16. Cependant, jusqu'au dernier jour, les urines ne tombent jamais au-dessous de 1 litre.

Ce cardio-rénal a reçu de la *morphine* à deux reprises : dans une première période du 7 au 11 février à titre expérimental, dans une seconde période du 14 mars au 2 avril à titre thérapeutique contre la dyspnée. Les principaux résultats sont réunis sur la courbe.

1° *Au cours de la première période*, d'injection de chlorhydrate de morphine à la dose de 1 centigramme chaque soir, pendant 4 jours, ont été étudiées la diurèse provoquée, les constantes uréo-sécrétoires, l'élimination de la phénolsulfonephtaléine.



DIURÈSE PROVOQUÉE AVANT LA MORPHINE :

épreuve couchée				épreuve debout (4 fév.)			
de 8 h. à 10 h.	100	de densité	1,012	65	de densité	1,012	
de 10 h. à 22 h.	1.250	—	1,010	1.600	—	1,012	
de 22 h. à 8 h.	1.350	—	1,013	1.050	—	1,010	
2.700				2.715			

DIURÈSE PROVOQUÉE APRÈS LA MORPHINE :

épreuve couchée (12 fév.)				épreuve debout (13 fév.)			
de 8 h. à 10 h.	180	de densité	1,013	35	de densité	1,013	
de 10 h. à 22 h.	1.000	—	1,010	1.500	—	1,010	
de 22 h. à 8 h.	1.325	—	1,010	900	—	1,014	
2.505				2.435			

EPREUVE DE PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE (voie veineuse, 20 minutes) :

Le 2 février : 10 % avant morphine ;

Le 11 février : 10 % après morphine.

CONSTANTE D'AMBARD (urines recueillies sans cathétérisme) :

	Urée sang	Urée urin.	Volume en 36'	Constante	
2 fév. ...	1,02	17,92	40	0,245	Avant morphine.
11 fév. ...	0,65	9,75	45	0,18	Après morphine.

COEFFICIENTS DE VAN SLYKE : Les chiffres précédents donnent pour le coefficient moyen d'épuration sanguine Cs :

2 février : 18,4, ce qui indique un fonctionnement rénal de 34 % de la normale.

11 février : 16,6, ce qui indique un fonctionnement rénal de 30 % de la normale.

Au cours de cette période, du 5 au 12 février, la diurèse s'est maintenue très exactement à 2 litres, sauf le 11 où elle est tombée à 1 lit. 500 ; le poids a diminué régulièrement à 64,600 le 5 février, à 64,400 le 8, à 63,100 le 11 ; l'albuminurie, établie à 2 gr. par litre depuis plusieurs jours, est tombée à 0,50 le 7 février pour remonter à 1 gr. les jours suivants.

2° Dans la seconde période, du 14 mars au 2 avril, seule a été étudiée l'élimination de l'urée et des chlorures.

AZOTÉMIE :

10 mars : 1,35 avant morphine ;
 13 mars : 1,20 avant morphine ;
 24 mars : 0,86 après morphine ;
 30 mars : 1,09 après morphine.

CONSTANTE D'AMBARD (urines recueillies sans cathétérisme) :

		Urée	Volume		
	Azotémie	urinaire	urinaire	Constante	
13 mars ..	1,20	10,90	36	0,30	Après morphine.
26 mars ..	0,86	9,30	170	0,13	Avant morphine.

COEFFICIENTS DE VAN SLYKE :

Les coefficients correspondant à ces chiffres sont :

13 mars, coeff. moyen d'épuration : 9, soit 16,6 % de la normale ;

26 mars, coeff. maximum d'épuration : 51, soit 67,83 % de la normale.

URÉE ET CHLORURES URINAIRES (régime normal non contrôlé) :

	Urée		Chlorures	
	p. l.	p. 24 h.	p. l.	p. 24 h.
14 mars	11,15	8,36	0,29	0,21
18 mars	9,05	13,57	0,29	0,43
20 mars	5,45	16,35	2,63	7,89
23 mars	10,70	10,70	1,17	1,17
25 mars	7,90	5,52	1,40	1,05
27 mars	10,20	10,20	1,34	1,34
29 mars	5,40	10,20	2,65	5,30

Au cours de cette période, la diurèse n'est jamais tombée au-dessous de 1 litre, et elle a atteint en deux clochers 2 lit. 700 le 17 mars et 3 litres le 19 mars. *L'albumine a complètement disparu* à dater du 18 mars. Le poids est passé de 69,100 le 13 mars à 66,200 le 23 mars et 66.500 le 28 mars.

COMMENTAIRES :

Cette observation est celle d'un hypertendu en défaillance cardiaque, atteint en outre d'une néphrite chronique dont témoignent : l'azotémie élevée de longue date, l'albuminurie à 6 gr., les cylindres granuleux, le faible écart des densités urinaires (paridensité basse), la rétinite.

L'influence de la morphine ne saurait être démonstrative au cours de la période terminale, car aucun régime alimentaire et liquidien n'a pu être observé alors par ce grand cardiaque ; on peut noter cependant qu'elle n'a pas empêché le débit urinaire de s'élever à 2,700 à 3 litres sous l'effet de l'ouabaïne.

La première période, au contraire, chez un malade stabilisé, donne à constater que, à la suite des injections de morphine :

- la diurèse n'a guère été troublée ;
- le poids, l'albumine, l'azotémie ont nettement diminué ;
- l'élimination de la phénolsulfonépthaléine est restée au même taux ;
- les densités urinaires n'ont guère changé ;
- la diurèse provoquée a augmenté dans le clinostatisme, restreinte dans l'orthostatisme ;
- la constante d'Ambard s'est améliorée (en opposition avec les coefficients de Van Slyke aux premières épreuves). Mais si l'on admettait que des chiffres démesurés de constante indiquent que l'urée dans l'urine a atteint la concentration maxima, on serait conduit à conclure que le pouvoir concentrateur du rein a légèrement fléchi sous l'influence de la morphine ; cette conclusion serait surtout légitime pour le premier groupe d'épreuves où le débit urinaire s'est maintenu au même taux.

Obs. VII. — *Mitral en défaillance cardiaque irréductible et terminale.* — *Oligurie discutable sous l'effet de la morphine.* — *Action intacte des diurétiques mercuriels.*

M. Ron..., Fernand, chauffeur de camion, âgé de 38 ans, est resté en traitement à l'Hospice de Bicêtre dans le service du Professeur Ag. Moreau, Salle Bichat, n° 19, du 11 juin 1936 au 6 juillet 1936, veille de sa mort. Il était atteint d'une maladie mitrale rhumatismale reconnue en 1930.

HISTOIRE : La seule crise de rhumatisme dont il garde le souvenir remonte à l'âge de 8 ans. Cet homme, jusqu'en 1929, eut peu à se plaindre de sa santé, peu incommodé par les 4 litres de vin ou de bière qu'il absorbait chaque jour, sujet toutefois aux an-

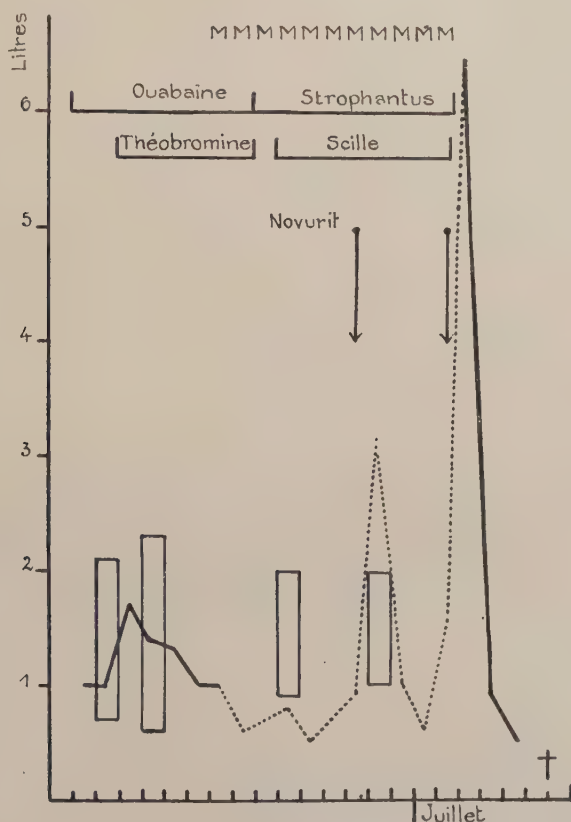
gines. Il avait été touché par les gaz en 1918, et depuis lors, chaque année, il voyait revenir une « congestion pulmonaire » avec hémoptysie. C'est à l'occasion d'un de ces épisodes que fut reconnue, en 1929, la cardiopathie. En 1930, 1931, 1933, il dut séjourner dans divers services spécialisés pour subir des cures digitaliques. Au début de 1936, dans le service du Professeur Clerc, à la Pitié, les œdèmes apparurent pour la première fois, le foie fut reconnu énorme. Peu de temps après, le 10 juin 1936, les étouffements nocturnes, les douleurs hépatiques, un ictère enfin, décidèrent de l'admission à Bicêtre.

EXAMEN, le 25 juin 1936 : Aspect typique du mitral décompensé, dyspnéique, soulevé sur une pile d'oreillers, cyanosé, sub-ictérique, les jugulaires turgescents, les jambes, les cuisses, l'abdomen déformés par l'œdème. Le choc de la pointe se situe derrière la sixième côte sur la ligne mamelonnaire. On palpe un frémissement diastolique net à ce niveau. Le cœur en arythmie complète, à 100 par minute environ, laisse entendre un souffle systolique diffus dans toute l'aire précordiale. La tension artérielle à l'appareil de Vaquez mesure 15,5-9. Le foie énorme descendant jusqu'à l'ombilic, dur et douloureux. Les plèvres sont occupées par un liquide peu abondant (60 cc.), contenant de nombreuses hématies, 17 % de polynucléaires, 63 % de lymphocytes et 10 % de cellules endothéliales. Réflexes pupillaires et tendineux normaux. Parmi les documents anciens on relève : un orthodiagramme (1931) indiquant une hypertrophie du ventricule gauche avec saillie de l'oreillette en O. A. D. ; un électrocardiogramme (7 avril 1936) inscrivant une arythmie complète avec fibrillation auriculaire et crochetage de R en première dérivation. Les réactions sérologiques de la syphilis se révélèrent négatives à plusieurs reprises. Azotémie à 0,49 le 12 juin 1936.

EVOLUTION : Après LX gouttes de solution de digitaline et huit injections de 1/4 de milligramme d'ouabaïne, la diurèse s'établit à 1 litre. La théobromine prescrite à la dose de 1 gr. 50 le 17 juin, porte le volume urinaire à 1 lit. 500 ; malheureusement ce médicament est mal toléré et doit être suspendu le 22 juin.

La morphine est instituée du 22 juin au 1^{er} juillet à raison de 1 centigramme chaque soir. Au cours de cette période le régime se compose de laitages et légumes, normalement salé ; le volume des boissons (Vichy, tisane) est limité à 1 litre. Le 23 juin, au lendemain de la première injection de morphine, la diurèse tombe à 600 g. et reste au-dessous de 1 litre les jours suivants. Le 25 juin des traces d'albumine apparaissent dans les urines et le taux se maintient entre 0,50 et 0,30 par litre par la suite.

Au cours de la cure morphinique, ce mitral reçut, en même temps que du chlorure d'ammonium (6 g. du 26 juin au 2 juillet) deux injections intramusculaires de 1 cc. de novurit ; la première le 28 juin, donna 3 lit. 200, la seconde, le 2 juillet, 6 litres.



Le 2 juillet, l'abattement, la cyanose, la torpeur croissant, la morphine est suspendue. Le 6 juillet, le malade quitte l'hôpital pour mourir chez lui le lendemain.

COMMENTAIRES :

Cette observation de mitral en asystolie irréductible nous apporte trois faits intéressants :

1° La chute de la diurèse coïncidant avec l'institution de la morphine. Il convient de noter, en bonne critique, qu'au même moment la théobromine avait dû être supprimée, que la température s'élevait à 38°4 et que la tension artérielle se pinçait très légèrement de 16-8 à 15-9 ;

2° L'albuminurie constituée au cours de la cure morphinique ; l'asystolie progressive en serait une raison suffisante ;

3° Le plein effet, malgré la morphine, des diurétiques mercuriels. Bien que nous n'ayons pas eu le temps de pratiquer une injection de contrôle sans morphine, une polyurie de 6 lit. 500 peut être considérée comme assez démonstrative par elle-même.

Obs. VIII. — *Défaillance cardiaque avec grand anasarque, sans trouble rénal apparent. — Série continue d'injections quotidiennes de morphine pendant huit jours. — Polyurie provoquée par diurétiques mercuriels.*

Mme Big..., femme de service dans les écoles, âgée de 50 ans, a été admise d'urgence à l'hospice de Bicêtre, le 5 mai 1936, dans le service du Professeur Ag. Moreau, au lit n° 18 de la Salle Laennec, pour grande défaillance cardiaque avec orthopnée, tachyarythmie, anasarque ayant nécessité une saignée d'urgence.

HISTOIRE : Les premiers troubles, dyspnée, palpitations datent de fin 1934, mais la cardiopathie ne fut reconnue qu'en février 1935 à l'occasion d'un épisode pulmonaire aigu. Les premiers œdèmes apparus vers juin 1935 furent réduits par la digitale et le neptal. Depuis janvier 1936, l'anasarque reste permanent.

Les antécédents se composent seulement de coliques hépatiques en 1916-18 et de bronchites habituelles ; le mari, gazé de guerre, est mort tuberculeux en 1925.

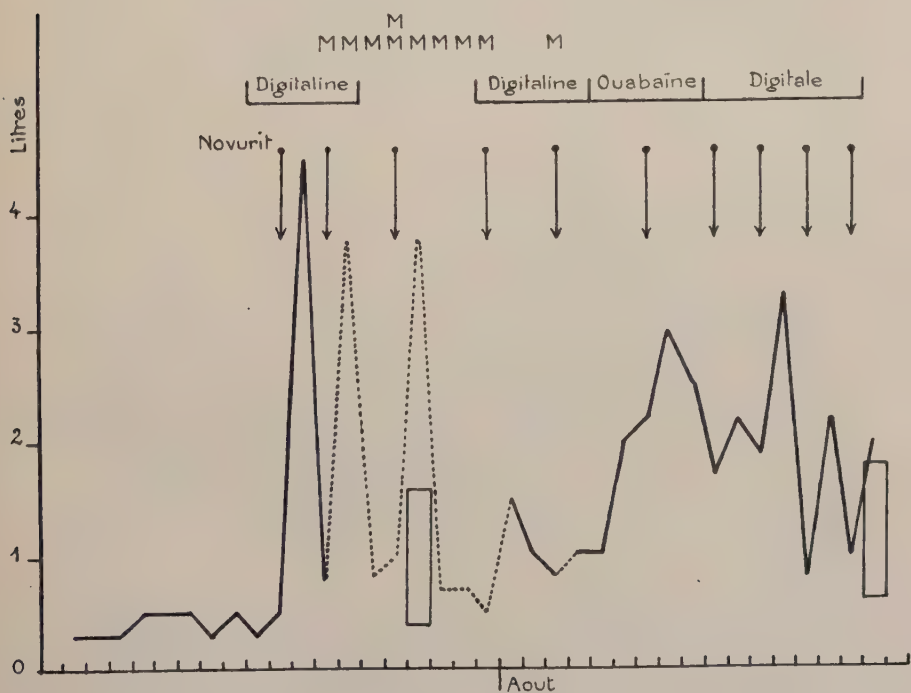
Au cours du séjour à Bicêtre, un érysipèle est survenu à la jambe droite, avec fièvre à 40°, oligurie, albuminurie transitoire.

EXAMEN, le 20 juillet 1936 : L'orthopnée est calmée. Le facies apparaît couperosé et sillonné de varicosités aux pommettes, subictérique aux conjonctives. Les jugulaires ne se gonflent guère. L'anasarque déforme les membres inférieurs, infiltre les lombes et la paroi abdominale. La pointe du cœur, en tachyarythmie à 130, bat derrière la sixième côte sur la ligne mamelonnaire antérieure. On distingue, malgré le désordre des bruits, un souffle systolique doux et grave, profond, à la pointe. La tension arté-

rielle est à 13-7. Le foie semble peu tuméfié, à peine sensible. Aucun symptôme pulmonaire ou neurologique. Depuis plusieurs jours les urines se maintiennent au taux constant de 500 cc., sans albumine.

Des dosages d'urée indiquent une azotémie à 0,48 le 5 mai 1936, 0,24 le 30 juin, 0,24 le 21 juillet.

EVOLUTION : Le 21 juillet est instituée une cure de digitaline intraveineuse, à la dose de un cinquième de milligramme par jour pendant cinq jours. On y associe des injections régulières de novurit, avec chlorure d'ammonium, répétées tous les 3 ou 4 jours en moyenne. En outre, la malade fut soumise à la morphine quotidienne en série continue du 24 au 31 juillet, c'est-à-



dire pour les deuxième, troisième, quatrième injections de novurit. La troisième injection fut de plus précédée d'une piqûre de morphine pratiquée une heure avant le novurit.

Voici les polyuries obtenues :

22 juillet : 4 lit. 500 avant morphine ;

24 juillet : 3 lit. 750 après morphine ;

27 juillet : 3 lit. 750 après double morphine ;
31 juillet : 1 lit. 500 après simple morphine ;
3 août : 1 lit. sans morphine.
7 août : 3 lit. —
10 août : 2 lit. —
12 août : 3 lit. 500 —
14 août : 2 lit. 200 —
16 août : 2 lit. —

Les jours qui ont suivi l'arrêt de la morphine, la diurèse est tombée au-dessous de 1 litre et le Novurit a retrouvé son action à dater du jour où fut instituée une nouvelle cure de digitaline intraveineuse (5 juillet).

Au cours du traitement diurétique, le poids est régulièrement descendu de 65,500 (19 juillet) à 57,500 (15 août). L'absence d'albuminurie fut vérifiée à plusieurs reprises (29 juillet).

COMMENTAIRES :

Chez cette cardiaque hydropique, sans trouble rénal apparent, on a pu observer que :

1° La morphine injectée soit la veille, soit le matin même, n'a pas empêché le Novurit de provoquer une polyurie de 3 lit. 500, mais cette diurèse est inférieure à celle produite par la première injection, avant toute morphine (4,500).

2° A la suite d'une série continue d'injections de morphine pendant 8 jours, le volume urinaire est tombé à 500 cc. et le novurit a cessé d'agir ; une cure de digitaline intraveineuse a établi la diurèse. Il semble bien que cette oligurie ait été liée aux progrès de la défaillance cardiaque et non aux injections de morphine précédentes.

Obs. IX. — *Défaillance cardiaque chez une hépatique, avec hydro-pisie. — Administration de morphine prolongée durant trois semaines. Fortes doses (3 et 4 centigrammes). — Action des diurétiques mercuriels et coefficients uréo-sécrétoires.*

Mme Sou..., Augustine, âgée de 68 ans, administrée à l'Hospice de Bicêtre (5° 2°) depuis le 13 juin 1935, a été transférée dans le service du Professeur Ag. Moreau, le 21 juillet 1936, à l'occasion d'étouffements, de palpitations, d'œdème des jambes.

HISTOIRE : Ces malaises sont apparus très progressivement de-

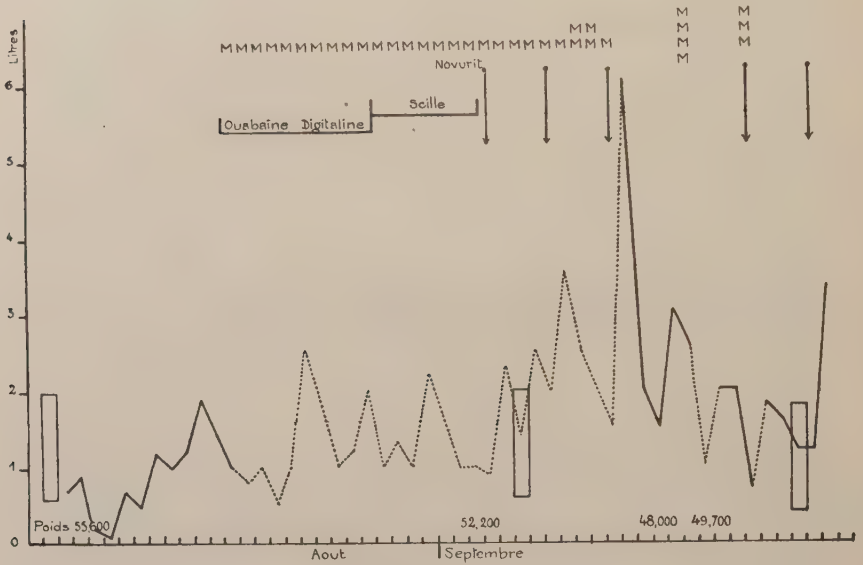
puis quelques semaines seulement. Auparavant cette femme n'avait guère été inquiétée dans ses travaux de ménagère que par son genou gauche. En effet, vers 1925, cette articulation a été immobilisée sous plâtre pour tumeur blanche, à l'Hôpital Boucicaud, et depuis reste parfaitement ankylosée en rectitude. Comme antécédents, la malade retrouve le souvenir d'une crise de rhumatisme articulaire fébrile ayant atteint les pieds et les mains à l'âge de 16 ans et imposé le séjour au lit pendant près de 6 semaines. Aucun autre épisode articulaire n'a suivi, excepté la tumeur blanche. Son mari, bronchiteux et emphysémateux de longue date, est mort de la poitrine en 1935, mais elle-même n'a jamais été atteinte de maladie pulmonaire. Elle eut trois enfants dont un fut tué à la guerre, les deux autres restant en parfaite santé.

EXAMEN (21 juillet) : La dyspnée modérée n'interdit pas à cette cardiaque de demeurer allongée. Le visage, à peine cyanosé, apparaît surtout sillonné de fines varicosités. On ne voit aucun subictère, même aux conjonctives. L'œdème, très discret, se limite au cou de pied qu'il déforme à peine. Le cœur, dont la pointe bat derrière la sixième côte, sur la ligne mamelonnaire, est lent et régulier, sauf de très rares extrasystoles, à 63. On entend un premier bruit très étouffé, suivi d'un souffle systolique doux, profond et grave, perçu dans toute la région précordiale mais peu propagé. On palpe des artères fines et dures comme un fouet, mais sans méandres. L'appareil de Vaquez indique une tension artérielle de 18-9. L'abdomen apparaît globuleux du fait d'une éventration globale entre des grands droits déhiscent. Le foie, énorme, descend jusqu'à l'ombilic, ferme, à surface grenue, sensible à la pression mais non vraiment douloureux, sans reflux jugulaire. Il est surmonté d'un abondant épanchement pleural droit dont on évacue 750 cc. d'un liquide clair renfermant d'assez nombreuses hématies, 30 % de polynucléaires, 66 % de lymphocytes, 4 % de cellules endothéliales. Les poumons semblent par ailleurs normaux, ainsi que la rate, les pupilles et tout l'appareil nerveux. Dans les urines, dépourvues de toute trace d'albumine, on voit de très rares cylindres granuleux. Une première constante d'Ambard se chiffre par 0,08 (27 juillet 1936). Un orthodiagramme montre un ventricule gauche dilaté (corde de 95 mm., flèche de 18 mm.). Les réactions humérales de la syphilis s'avèrent parfaitement négatives.

EVOLUTION : Pendant près d'un mois, le volume urinaire ne s'élève guère au-dessus de 1 litre par 24 heures, malgré une cure digitalique (vin de Trousseau). Deux injections de Novurit, bien

qu'associées à l'absorption de chlorure d'ammonium, ne déclenchent aucune polyurie, et le poids s'élève de 53,500 (23 juillet) à 55,600 le 7 août.

Le 18 août, les œdèmes augmentent, le cœur s'accélère et les étouffements croissants conduisent à prescrire la *morphine* : les injections de 1 centigramme vont être répétées régulièrement



chaque soir, sans interruption jusqu'au 13 septembre 1936, c'est-à-dire pendant plus de trois semaines. La digitaline, à raison de huit gouttes par jour pendant six jours, succédant à l'ouabaine *per os* (vingt gouttes d'une solution à 2 % pendant 5 jours) n'en augmente pas moins le débit urinaire à plus de 2 litres (2,500 le 23 août), et par la suite, sous l'effet de la scille, la diurèse se maintient constamment entre 1 et 2 litres ; le poids tombe ainsi à 52,200 (44 septembre). Le cœur se trouve alors ralenti, régulier, à 66, avec une tension artérielle de 15-8. Mais les œdèmes restent volumineux, et l'épanchement de la plèvre droite atteint l'angle de l'omoplate. Sans suspendre la morphine quotidienne, on reprend les injections de Novurit. La première non préparée par le chlorure d'ammonium, donne 2 lit. 400. Les suivantes, précédées de l'absorption de 6 gr. de ce sel, agissent mieux. On obtient :

- le 8 septembre : 3 lit. 500 :
- le 12 septembre : 6 litres après injection préalable de morphine 1/2 h. avant celle de Novurit ;
- le 21 septembre : 1 lit. 850 sous l'influence de 3 cg. de morphine ;
- le 25 septembre : 3 lit. 500 sans morphine depuis 4 jours, à titre de contrôle.

L'injection du 21 septembre a été ainsi réglée : à 9 h. 15, première injection de 1 cg. de morphine; à 9 h. 45, second centigramme de morphine; à 10 h., Novurit; à 13 h. 30, troisième centigramme de morphine. Les émissions d'urine, dont le total donne 1,852, se répartissent ainsi :

- à 13 h. : 270 cc. (cathétérisme) ;
- à 19 h. 30 : 675 ;
- à 24 h. : 550 ;
- à 6 h. : 0 ;
- à 7 h. 30 : 350 (miction spontanée) ;
- à 10 h. : 0.

La série régulière de morphine s'arrête le 13 septembre, au lendemain de la polyurie à 6 litres. Mais du 16 au 17 septembre, quatre centigrammes furent injectés à 22 h., à 5 h., à 9 h., à 9 h. 30 (préalablement à une constante d'Ambard). Le volume urinaire mesuré de 10 h. à 10 h. atteint 2 lit. 500 du 16 au 17, mais tombe à 800 du 17 au 18 pour remonter à 2 litres les jours suivants. Le poids tombé à 48 kgs le 13 septembre remonte à 49,700 le 18.

Les urines du 17 septembre ne contiennent ni albumine, ni cylindres, mais de nombreux leucocytes avec quelques colibacilles (culot purulent).

AZOTÉMIE ET CONSTANTE D'AMBARD :

	Azotémie	Urée urinaire	Volume urinaire	Constante	
			en 1 h.		
24 juillet .	0,24	6,02	130	0,078	Sans morphine.
7 août ..	0,14	3,60	120	0,076	1 cg. la veille au soir
1 août ..	0,15	12,37	37	0,051	2 cg. 1/2 avant.
7 août ..	0,19	6,73	78	0,08	2 cg. dans la nuit + 2 cg. 45' avant

COEFFICIENTS DE VAN SLYKE :

24 juillet	Cm=54,1	c'est-à-dire	72 %	de la normale
7 août	Cm=51,4	—	68 %	—
11 août	Cs=64,3	—	119 %	—
17 août	Cs=40,4	—	75 %	—

COMMENTAIRES :

Chez cette mitrale en défaillance cardiaque avec hydro-pisie, on a pu observer que :

1° Des injections quotidiennes de 1 centigramme de morphine n'ont pas empêché l'ouabaïne et la digitale d'élever le débit urinaire à plus de 2 litres, et d'abaisser le poids de 55,600 à 52,200 ;

2° Quatre centigrammes de morphine injectés dans la même journée ont été suivis d'une réduction du volume urinaire de 2 litres à 800 cc., non pas le jour même mais le lendemain ;

3° L'injection de 1 centigramme de morphine une demi-heure avant une piqûre de Novurit n'a pas empêché celle-ci de provoquer une polyurie de 6 litres, mais sous l'influence de 3 centigrammes, le même produit n'a donné que 185 cc. ;

4° La constante d'Ambard et les coefficients de Van Slyke donnent des renseignements parallèles : l'élimination uréique n'a guère été troublée par l'injection de 4 centigrammes de morphine dans les heures précédant l'épreuve ; elle a été franchement améliorée à la suite de l'injection de 1 centigramme une demi-heure auparavant.

Obs. X. — *Défaillance cardiaque avec arythmie complète et œdèmes. — Diurèse mercurielle non paralysée, mais différée par la morphine.*

M. Lho..., Ernest, concierge, âgé de 58 ans, a séjourné dans le service du Professeur Clerc, à la Pitié, au n° 11 de la salle Rabelais, du 17 janvier au 6 avril 1936.

HISTOIRE : La cardiopathie fut reconnue par hasard, avant d'avoir procuré le moindre trouble, en avril 1935, à l'occasion d'une intervention chirurgicale pour épulis du maxillaire inférieur : on découvrit alors une arythmie complète. En juillet 1935, apparurent les premières palpitations, puis un essoufflement à l'effort, enfin la dyspnée de décubitus. La digitaline apaisa pour un temps ces malaises, mais en novembre 1935, une « congestion pulmonaire » vint obliger ce concierge à s'aliter et, depuis, la dyspnée, le désordre cardiaque ne cessèrent de croître ; les œdèmes sont apparus vers le début de janvier. Les antécédents

se limitent à une blennorrhagie à l'âge de 15 ans, un érysipèle à l'âge de 22 ans, sans aucune notion de syphilis.

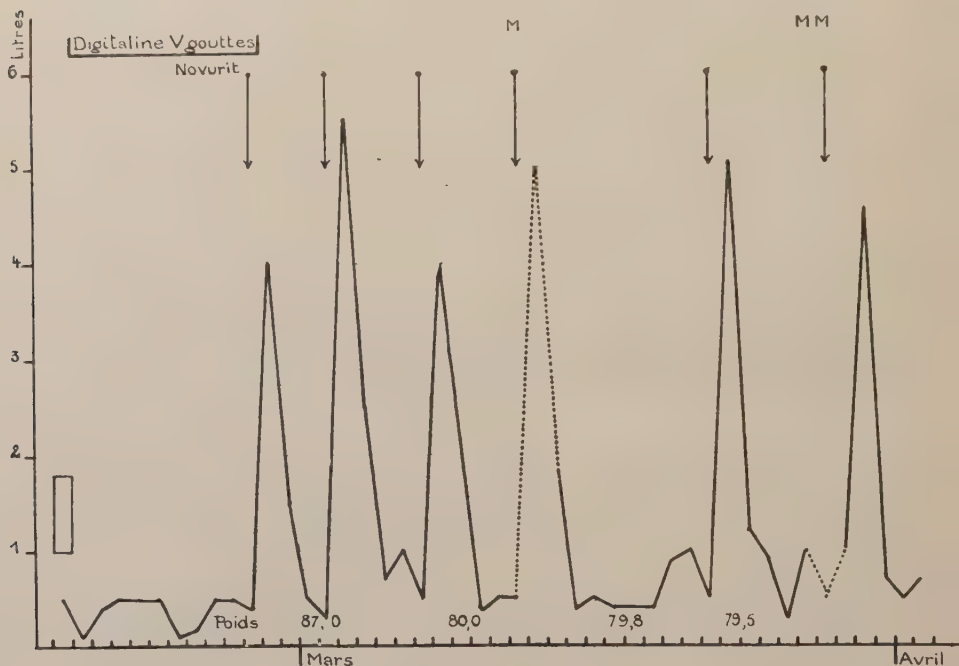
EXAMEN (janvier 1936) : Le facies attire l'attention par son aspect bouffi, cyanosé, blafard et glabre. (Cet homme n'a pas besoin de se raser plus d'une fois par semaine). Au tronc, les téguments apparaissent également pâles, marqués de varicosités, de taches rubis, de pétéchie. Sur le thorax, au pubis, aux aisselles ne restent que quelques poils. A en croire le malade, cette dépilation daterait de plus de vingt ans. On voit en outre des conjonctives subictériques, des jugulaires turgescents, un abdomen abondant, des jambes déformées en poteau par un œdème blanc et peu tendu. Les bruits du cœur sont très sourds. On ne peut guère reconnaître qu'une tachyarythmie avec phases de bigéninisme, rythme vérifié par l'électrocardiogramme. Certains jours on a cru distinguer un souffle systolique de la pointe, très localisé. La tension artérielle, difficile à évaluer du fait de l'arythmie, semble voisine de 18,5-12. Le foie, sensible à la pression, déborde le rebord costal de 4 travers de doigts. Les pupilles sont normales, de même que les divers réflexes cutanés et terminaux. L'albuminurie, nulle d'habitude, apparut, pour un jour, au taux de 0,40, le 19 janvier. Azotémie à 0,32 le 17 janvier. Réactions sérologiques de la syphilis négatives. Un orthodiagramme, en date du 20 janvier, indique un ventricule gauche dilaté avec participation des cavités droites ; une aorte élargie cylindriquement (diamètre 39 mm.) déroulable en O. A. D., d'opacité III.

EVOLUTION : La diurèse, accrue pour un temps grâce à des cures d'ouabaine *per os* (solution à 4 p. 1000, XL gouttes) et de théobromine (1 g. 50), tombe au-dessous de 500 cc. durant toute la seconde moitié de février. Des injections de 1 cc. de Novurit, intramusculaires, sont alors régulièrement pratiquées, préparées par 6 grs de chlorures d'ammonium *per os*. Les deux premières avant toute administration de morphine, à titre de témoins, donnent 4 litres le 27 février et 5 lit. 500 le 2 mars.

Une heure avant la troisième piqûre de Novurit, un centigramme de chlorhydrate de morphine est injecté sous les téguments, la polyurie atteint ce jour-là (7 mars 1936) 4 litres. Les deux piqûres suivantes sans morphine préalable, les 12 et 22 mars, élèvent très exactement le volume urinaire à 5 litres, l'une et l'autre. Une cinquième, pratiquée le 28 mars, de Novurit, est précédée de deux injections de morphine pratiquées, la première la veille au soir, la seconde le matin même, une heure auparavant : aucun clocher de polyurie ne s'ensuit ce jour-là et la diurèse se limite à 1 litre ; mais le jour suivant, donc plus de 24 heures après l'in-

production du produit diurétique, on a la surprise de voir trois bœux s'emplir d'un total de 4,500 d'urines.

Au cours de ce traitement, le poids est tombé de 86,400 (24 février) à 79,500 (23 mars), pour remonter d'ailleurs à 83,300 le



6 avril. Le cœur resta en arythmie complète, au voisinage de 150 battements à la minute. L'azotémie s'éleva à 0,68 le 30 mars. Aucune albuminurie n'apparut.

COMMENTAIRES :

Chez cet homme atteint de défaillance cardiaque avec arythmie complète et œdèmes, associée à un syndrome endocrino-hépatique probable, les effets de la morphine sur la polyurie provoquée par un médicament diurétique ont pu être étudiés de façon quasi-expérimentale : en effet on ne saurait exiger de meilleures injections de contrôle pour dé-

montrer que l'action diurétique s'est maintenue constante et régulière. On est donc en droit de conclure que, chez ce malade, à la dose de 1 centigramme, la morphine n'a guère entravé l'effet du novurit, ni compromis la diurèse ; elle a tout au plus réduit très légèrement la polyurie (4 litres au lieu de 5 litres et 5,500).

A la suite de la double injection de morphine, si la diurèse s'était simplement maintenue à 1 litre, on aurait pu penser que l'action diurétique du produit injecté était épuisée puisque aucun contrôle ultérieur n'est venu la vérifier. Mais le clocher polyurique apparu inopinément le lendemain avec un jour de retard, prouve à la fois que cette action diurétique : 1° n'était pas épuisée, ni paralysée ; 2° qu'elle se trouvait différée, mais non pas diminuée par la morphine.

Il est intéressant d'observer aussi nettement chez l'homme cette influence de retard ou plus exactement de remise, que nous avons pu mettre en évidence expérimentalement chez le chien.

L'ascension de l'azotémie, dans le cas présent, ne mérite pas d'être retenue en raison du traitement mercuriel.

Obs. XI. — *Défaillance cardiaque avec grand anasarque compliquant une sclérose pulmonaire ancienne. — Influence de la morphine sur l'action des diurétiques mercuriels.*

M. Aub..., Charles, fort de la Halle, âgé de 50 ans, fréquente le service du Professeur Clerc, à la Pitié, depuis janvier 1935 ; il y resta hospitalisé, salle Rabelais, du 22 janvier au 11 février 1935 et du 21 janvier au 11 avril 1936.

HISTOIRE : Vers l'âge de 13 ans, il a souffert d'une polyarthrite, traitée par le salicylate de soude, laquelle n'a laissé aucune lésion cardiaque reconnue et ne s'est jamais répétée depuis. Il a pu accomplir normalement son temps militaire et combattre activement durant toute la guerre. Il ne sait plus s'il a été ou non gazé, toujours est-il que, en 1916, il fut atteint d'une bronchite qui se réveilla régulièrement les hivers suivants et ne tarda pas à s'établir en permanence sans jamais s'accompagner d'expectoration démesurée. Il a entendu plusieurs médecins parler à son sujet de sclérose pulmonaire. Il poursuit cependant son dur travail aux Halles, jusqu'en janvier 1935 : l'essoufflement crois-

sant à l'effort, l'enflure des jambes le contraignirent alors à entrer à l'hôpital. Dès ce moment, la cyanose, encore que discrète, attirait l'attention. L'observation mentionne en outre une respiration rapide à 23, un pouls régulier à 88, une tension artérielle à 13-9, des bruits cardiaques normaux, des urines normales, une azotémie à 0,45. L'orthodiagramme montre un gros cœur globuleux, avec hypertrophie ventriculaire gauche (flèche de 24 mm.) et saillie légère de l'arc moyen ; des hiles chargés et battants ; une oreillette gauche peu saillante, une aorte de calibre normal, déroulable en O. A. D., d'opacité III, une ombre en crosse, enfin sous la cheminée aortique, interprétée comme la branche droite de l'artère pulmonaire. Le volume urinaire réduit à 1 litre, à l'entrée, atteint 3 litres en huit jours de cure digitalique (six gouttes par jour de solution au millième). Ainsi rétabli, ce débardeur peut reprendre son travail pour un temps ; mais l'hiver suivant le ramène à l'hôpital, le 21 janvier 1936, plus dyspnéique et plus œdématisé que jamais.

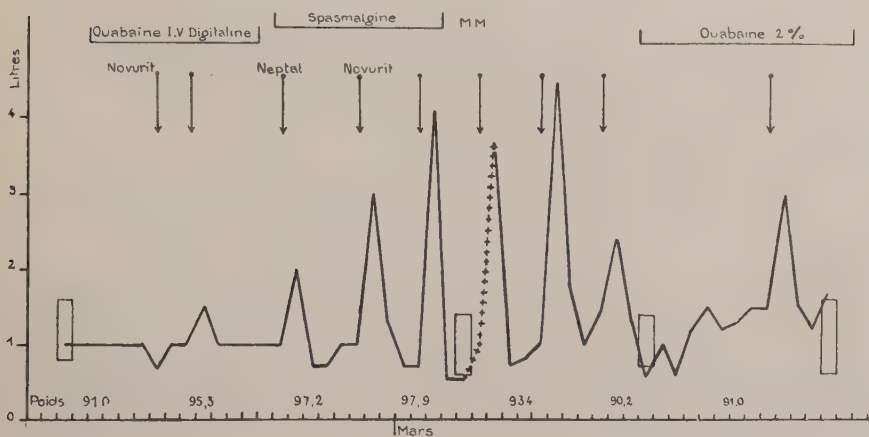
A ce long passé pulmonaire couronné par la défaillance cardiaque s'ajoute une copieuse imprégnation alcoolique ; l'interrogatoire, en revanche, ne saisit aucun indice de syphilis ; les réactions sérologiques se montreront d'ailleurs négatives (23 janvier 1936).

EXAMEN, le 21 janvier 1936 : Dès l'abord apparaissent les symptômes majeurs : dyspnée, cyanose, œdèmes. On trouve un homme maintenu assis par une pile d'oreillers, suffoquant en orthopnée à 27 respirations par minute. La cyanose diffuse à tout le tégument, varie d'un instant à l'autre, accentuée surtout dans le décubitus, donnant alors un vrai facies de « cardiaque noir ». Les jugulaires sont turgescentes. Les œdèmes distendent les jambes, les cuisses, et infiltrant le scrotum et la verge. Cyaniques, peu douloureux, ils se dépriment facilement en godet. On remarque des doigts légèrement hippocratiques. Le cœur, dont le choc se perçoit dans le cinquième espace intercostal, bat régulièrement à 110, sauf quelques rares extrasystoles. Les bruits sont sourds. Un souffle systolique doux et profond s'entend à la région mésocardiaque, maximum au voisinage de l'appendice xiphoïde. A ce même foyer, on perçoit un bruit de galop franc dont le rythme est palpable et même visible. La pression artérielle mesure 13-9. L'auscultation des poumons ne décèle que des sibilants disséminés ainsi que quelques râles crépitants aux bases, surtout à droite ; pas d'épanchement. Le foie, très douloureux, déborde de quatre travers de doigt le rebord costal. On ne note ni circulation collatérale, ni ascite. L'examen neurologique ne relève rien d'anormal. Les urines, réduites à 750 cc. par 24 heu-

res, ne contiennent ni sucre, ni albumine. La température s'établit à 37,2, 37,5. L'expectoration, régulière, peu abondante, reste banale.

L'enquête clinique sera complétée par un dosage d'azotémie à 0,32 (23 janvier) ; un examen de fond d'œil qui apparaît normal ; une numération globulaire qui indique 7.460.000 globules rouges avec 90 % d'hémoglobine et 23.200 globules blancs dont 83 % de polynucléaires ; un examen radiologique surtout. L'orthodiagramme (13 février 1936) dessine, comme les précédents, un cœur volumineux, globalement dilaté ; l'aorte s'est élargie à 36 mm. de diamètre. Sur les téléradiographies apparaissent des hiles très chargés avec, au niveau des arcs moyens, des images retombant « en moustaches », accusant assez nettement la crosse des artères pulmonaires.

EVOLUTION : L'ouabaine à fortes doses *per os* (60 gouttes d'une solution concentrée à 2 %) obtient d'abord une diurèse de 2 litres ; mais ce succès dure peu. Et en dépit d'une cure d'ouabaine intraveineuse, en dépit d'un traitement digitalique (60 gouttes en solution de digitaline en 4 jours) l'orthopnée persiste, à plus de



20 respirations par minute ; la tachycardie se maintient à plus de 106 ; le volume urinaire ne dépasse pas 1 litre ; les œdèmes progressent monstrueux, remontant en anasarque ; le poids passe de 84 à 97,200 le 24 février.

Une première injection de Novurit, le 19 février, sans chlorure d'ammonium, donne seulement 1 lit. 500 ; une demi-ampoule de Neptal, le 22 février, produit un clocher à 2 litres. Des polyuries plus copieuses furent obtenues par le Novurit combiné au chlo-

rure d'ammonium. Au cours d'une série d'injections quotidiennes d'un composé d'extrait opiacé total (1 cg.), de papavérine (2 cg.) et d'atropine (spasmalgine), une première piqûre de Novurit donna 3 litres, le 28 février, et une seconde 4 litres, le 3 mars. Une troisième, le 6 mars, fut précédée de deux injections de 1 centigramme de chlorhydrate de morphine, l'une la veille au soir, l'autre le matin même, une demi-heure auparavant : la diurèse atteignit 3 lit. 500. A titre de contrôle, une quatrième ampoule de Novurit fut injectée le 10 mars, après un délai de trois jours sans opiacés ; elle donna 4,500. La série de spasmalgine reprit le 13 mars, prolongée jusqu'au 29 mars. On obtint encore des clochers polyuriques à 3,500 le 14 mars, à 3 litres le 25 mars.

Au cours de cette période de diurèse, le poids est régulièrement descendu de 97,900 à 88,400 le 30 mars.

L'azotémie a suivi une courbe sensiblement parallèle :

- 23 janvier : 0,36 ;
- 19 février : 0,41 ;
- 10 mars : 0,36 ;
- 31 mars : 0,22.

Les urines se montraient exemptes d'albumine, le 31 mars 1936.

Le bruit de galop droit et la tachycardie persistent, sans changement.

COMMENTAIRES :

Cette observation d'artérite pulmonaire avec insuffisance ventriculaire droite et grand anasarque, donne surtout à retenir que :

1° La morphine n'a pas empêché le diurétique mercuriel de produire une polyurie de 3,750 ;

2° L'injection qui a provoqué la plus copieuse se trouve être précisément la seule à n'avoir pas subi l'influence des opiacés.

Obs. XII. — *Aortique en défaillance cardiaque avec cirrhose et grande hydropisie. — Action des diurétiques mercuriels sous l'influence de la morphine. — Elimination uréique urinaire.*

M. Sau..., Alphonse, menuisier, âgé de 54 ans, a été hospitalisé à deux reprises à la Pitié, dans le service du Professeur Clerc, salle Corvisart, en décembre 1935 et avril-mai 1936.

HISTOIRE : Depuis la fin de 1934, il souffre d'œdèmes croissant sans cesse qui le prennent le jour au moindre effort, la nuit dès qu'il s'allonge dans son lit. Peu à peu l'œdème a envahi les membres inférieurs, le volume de l'abdomen a augmenté. Comme antécédents pathologiques, on ne retrouve qu'une intoxication alcoolique évidente ; il a perdu récemment sa femme, alcoolique également et tuberculeuse.

A son premier séjour, en décembre 1935, l'examen révélait une aortite avec insuffisance ventriculaire gauche (double souffle de la base, souffle systolique de la pointe et bruit de galop), des œdèmes volumineux, une ascite modérée, un épanchement pleural droit. Les réflexes pupillaires et tendineux étaient normaux. L'examen radioscopique gêné par l'épanchement confirmait seulement la dilatation du ventricule gauche. L'azotémie restait remarquablement fixe à 0,42, le 5 et le 18 décembre. La phénolsulfonephtaléine (voie veineuse, 40 minutes) s'éliminait à 15 %. La réaction de Bordet-Wassermann était négative.

EXAMEN, fin avril 1936 : L'état n'est guère modifié. Ce cardiaque a surtout l'aspect d'un cirrhotique, le visage émacié, les pommettes couperosées, les lèvres cyanosées, l'œil subictérique. L'ascite est évidente, sans circulation collatérale toutefois. Les œdèmes, blancs et mous, déforment les membres inférieurs, distendent les bourses, infiltrent la paroi abdominale. L'auscultation du cœur donne toujours à entendre le double souffle de la base, le souffle systolique de la pointe et le bruit de galop. Le rythme n'est pas accéléré, au-dessous de 80 ; les artères n'apparaissent ni indurées ni sinueuses. La tension artérielle se fixe à 14-9. On trouve encore un épanchement pleural droit copieux dont on sou-tire 2 litres d'un liquide de formule mixte, une ascite libre de moyenne abondance, un foie gras et douloureux. Les urines ne contiennent ni albumine, ni cylindres granuleux. L'azotémie n'est plus qu'à 0,28, le 30 avril, l'épreuve de phénolsulfonephtaléine à 25 %, le 6 mai.

EVOLUTION : Pour un tel cardiaque dont le trouble majeur est l'hydropisie, l'histoire clinique s'inscrit sur la courbe des urines. 50 gouttes de solution de digitaline au 1/1.000, associées à 1 g. 50 de théobromine chaque jour, élèvent en cinq jours la diurèse à 2 litres. Quatre injections de novurit ont été pratiquées, la troisième précédée de deux piqûres de 1/2 centigramme de chlorhydrate de morphine : la première, la veille au soir, la seconde, le matin même, 1 1/2 heure avant le novurit.

Les deux premières injections de contrôle (2 et 7 mai) ont donné une polyurie en clocher à 2,700 et 2,500, le volume urinaire se maintenant à 2 litres entre les deux. Les deux dernières

injections (12 et 17 mai) n'ont produit aucune polyurie franche, mais ont rétabli le volume urinaire en plateau à 2 litres.

Au cours de ce traitement, le poids est régulièrement descendu de 79,200 (3 mai) à 75,300 (9 mai) et 72,650 (15 mai).

L'urée urinaire a été quotidiennement dosée :

	Urée par litre	Urée par 24 heures
5 mai	5,95	9,22
6 mai	7,35	9,55
7 mai	4,40	7,92 2° novurit
8 mai	4,50	11,25
9 mai	7,60	11
11 mai	8,30	12,45
12 mai	10	7,50 3° novurit après morphine
13 mai	6,65	13,3
14 mai	10	18
15 mai	8,20	16,40
16 mai	9,40	10,57 4° novurit
18 mai	5,70	11,40

Noter que les urines étant recueillies le matin, les chiffres marqués à une date concernant les urines émises la veille.

COMMENTAIRES :

Chez cet aortique en état de grande hydropisie, très certainement cirrhotique, la dépuratation rénale est sans doute déficiente, comme le prouve l'élimination réduite de la p. s. p., mais on n'a pas la preuve d'une aduItération du parenchyme rénal.

L'injection de produit mercuriel précédée de morphine n'a pas produit de diurèse en flèche. Mais ce résultat perd de sa valeur du fait que les injections précédentes n'avaient donné qu'une polyurie minime et que la suivante n'a eu aucun effet. La morphine ne saurait donc être rendue responsable de cet échec.

Les concentrations uréiques urinaires quotidiennement dosées ne renseignent guère sur la valeur du rein, puisqu'elles ne correspondent pas à des périodes d'oligurie.

Obs. XIII. — *Hypertendu scléreux, avec défaillance cardio-rénale débutante. — Absorption d'urée « per os ». — Effet de la morphine sur l'azotémie et l'élimination urinaire de l'urée.*

M. Leu..., commerçant, âgé de 66 ans, a été hospitalisé dans le service du Professeur Clerc en deux séjours, le premier, du 14 octobre au 9 novembre 1935, le second, du 26 décembre 1935 au 1^{er} avril 1936.

HISTOIRE : Les premiers troubles remontent à 1929, accès de pseudo-asthme nocturnes. Peu à peu la dyspnée s'est accrue, compliquée de toux et d'expectoration habituelles. Un œdème malléolaire discret est apparu. Comme antécédents pathologiques, on note un chancre mou très ancien, un érysipèle à l'âge de 54 ans, une congestion pulmonaire, un an après.

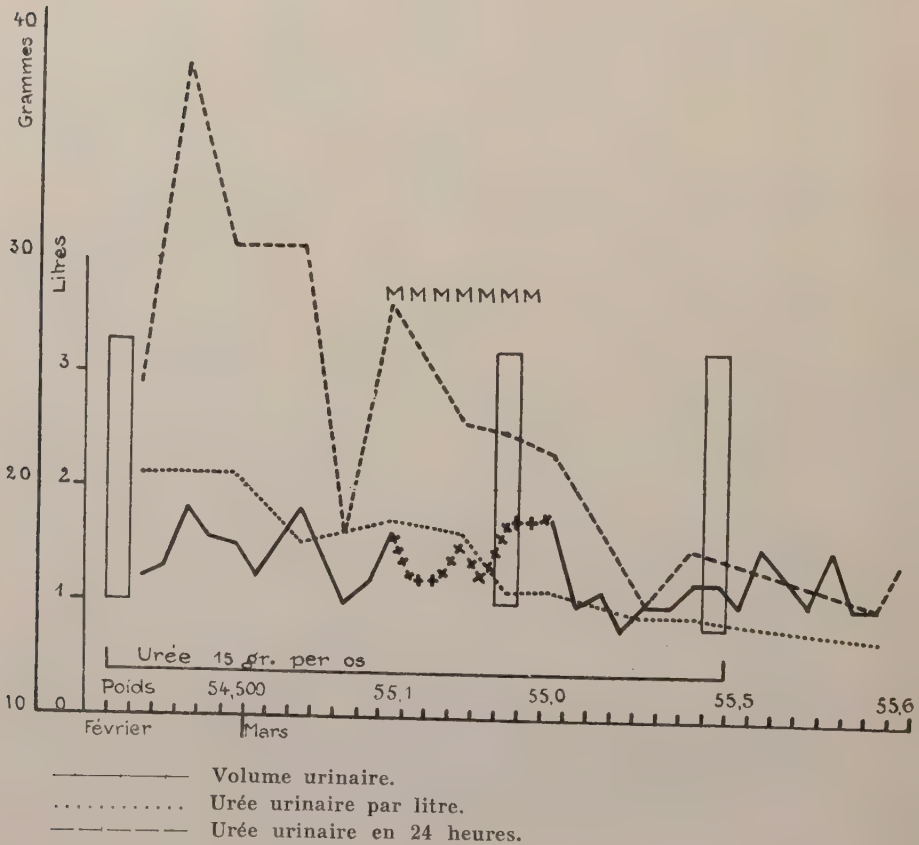
En octobre 1935, fut reconnue l'hypertension à 25-10 avec insuffisance ventriculaire gauche débutante. L'orthodiagramme (21 octobre) indiqua un ventricule gauche dilaté, une aorte élargie (36 mm.) et sombre (opacité II) déroulable en O. A. G. L'azotémie se maintenait alors à 0,37 ou 0,40 (10 et 17 octobre), l'élimination de phénolsulfonephatéline à 25 % (30 octobre). Traces d'albumine dans les urines. Réaction de Bordet-Wassermann négative. Une cure d'ouabaïne par voie veineuse fut instituée.

EXAMEN, en février 1936 : Cet hypertendu sec et pâle, reste gêné par sa dyspnée permanente accrue au moindre effort, avec respiration sifflante, toux grasse quinteuse, expectoration mucopurulente non bacillifère. Il ne présente ni cyanose, ni œdème. Ses artères indurées roulent sous le doigt. Sa tension artérielle varie peu, autour de 24-11. Son cœur bat régulièrement et lentement entre 65 et 70 ; la pointe au niveau de la sixième côte sur la ligne mamelonnaire. On entend un clangor aortique et un souffle râpeux ; perçu de la base à la pointe, en écharpe. Le foie est normal, ainsi que les pupilles et les réflexes tendineux. Aux poumons s'entendent des râles sibilants, disséminés, et partout une expiration rude et prolongée d'emphysémateux. Epreuve de phénolsulfonephatéline à 20 % (22 février) par voie veineuse sur 40 minutes.

EVOLUTION : Cet état s'est maintenu sans grand changement de janvier à avril. Du 22 février au 20 mars le malade absorba chaque jour une potion contenant 15 g. d'urée. Du 6 au 12 mars, il reçut en outre une injection quotidienne de 1 cg. de chlorhydrate de morphine. Au cours de cette période, l'urée urinaire fut dosée tous les deux jours environ :

	Azotémie	Urée urinaire	
		p. l.	p. 24 h.
24 février		20,45	24,54
26 février		20,45	38,78
28 février		20,45	30,67
2 mars		17,75	30,90
4 mars		17,90	17,90
6 mars	0,79	18,60	27,90
9 mars		17,50	24
11 mars		15,55	23,32
13 mars	0,65	15,30	22,5
17 mars		13,95	13,95
19 mars		13,95	17,43
28 mars		11,60	13,92

Pendant morphine



Ces chiffres permettent de calculer le rapport uréique hémato-urinaire de Cottet, avant et après morphine :

— 6 mars : 2,83 ;

— 13mars : 2,88.

La diurèse s'est maintenue régulièrement entre 1 litre et 1,5, se réduisant plutôt les jours qui ont suivi la suspension de la morphine. Le poids, régulièrement croissant de 54 à 55,600 durant ce séjour à l'hôpital, est passé de 55,100 à 55 à la suite des 7 injections de morphine. A aucun moment on n'a constaté d'albumine dans les urines.

COMMENTAIRES :

Cette observation d'hypertendu scléreux à la suite de la défaillance ventriculaire n'indique aucun effet précis de la morphine. L'azotémie s'est abaissée de 0,79 à 0,65 tandis que le rapport de Cottet tendait plutôt à s'élever.

La concentration de l'urée dans l'urine a diminué progressivement, mais, en dépit des 15 g. d'urée absorbés chaque jour, ces chiffres ne représentent aucunement la concentration maxima puisque le volume urinaire a toujours dépassé un litre.

Nous rapportons ces résultats sans savoir quels renseignements peuvent y être attachés.

Obs. XIV. — *Hypertendue âgée. — Défaillance cardiaque et lésions rénales minimes. — Epreuves de Rehberg.*

Mme Gir... Berthe, âgée de 79 ans, administrée à l'Hospice de Bicêtre (5°4°), depuis le 12 mars 1935, est entrée à l'infirmerie le 29 juin 1936 pour troubles, liés à une hypertension artérielle.

— **HISTOIRE.** — Elle se sait hypertendue depuis 5 ans, la pression artérielle ayant été mesurée à cette époque, à l'occasion de coliques hépatiques.

Depuis 1931, elle souffre d'accès asthmatiformes nocturnes de plus en plus fréquents, de palpitations, de constriction thoraciques angoissantes à l'effort, tous troubles ayant nécessité déjà des saignées et des inhalations de nitrite d'amyle.

Depuis 1934, les chevilles se gonflent, le soir, d'un œdème discret.

Parmi les antécédents, on relève : des érysipèles à 13 et 18 ans, des coliques hépatiques violentes, répétées tous les 5 ans environ,

depuis l'âge de 18 ans, une variole en 1892, au Portugal. Longévité familiale: 2 sœurs de 78 et 83 ans sont en parfait état.

EXAMEN (juillet 1936) : Excellent aspect qui ne laisserait pas supposer le grand âge. Aucune infirmité, peu de troubles (bourdonnements d'oreille), pas d'œdème.

L'appareil de Vaquez indique une tension artérielle stabilisée autour de 23-9. Les artères apparaissent peu indurées. La pointe du cœur bat derrière la sixième côte sur la ligne mamelonnaire. On entend un clangor aortique, un souffle mitro-aortique systolique en écharpe, sans bruit de galop. Le rythme est lent et régulier à 63.

A l'abdomen, on trouve un foie normal, mais une région vésiculaire sensible. Les poumons, les pupilles, les divers réflexes se révèlent normaux.

Les urines dont le volume quotidien est établi de 1 litre à 1,500, ne contiennent ni albumine, ni hématies, ni cylindres.

Azotémie à 0,38 le 3 juillet. Elimination de phénosulfonephthaléine à 65 % le même jour.

EPREUVE DE REHBERG : Deux épreuves ont été pratiquées, le 24 et le 28 juillet, selon l'horaire suivant :

— à 10 h., absorption de 2 g. de créatine (et non créatinine), dans deux verres d'eau sucrée ;

— à 11 h., évacuation de la vessie ;

— à 11 h. 30 : prise de sang sur citrate de soude ;

— à 12 h., recueil des urines.

Un centigramme de chlorhydrate de morphine a été injecté, chaque soir, du 24 au 27 juillet et un dernier, le 28 juillet au matin, à 10 heures, au moment même de l'absorption de créatine.

RÉSULTATS

Les dosages ont été effectués au laboratoire central de l'Hôpital Tenon. Nous consignons ci-dessous les chiffres trouvés, bien qu'ils ne répondent pas aux conceptions de Rehberg et qu'ils perdent, de ce fait, leur intérêt :

	1 ^{re} épreuve		2 ^e épreuve	
	sang	urines	sang	urines
Urée (g.).	0,40	3,80	0,39	5,12
Chlorures (g. de NaCl)	3,72	4,91	3,40	4,40
Créatinine (mg.)	15	140	15	190
Créatinine de la créatine (mg.) . .	45	910	22	280
Créatinine totale	60	1.050	37	470
Volume urinaire en 1 heure	170 cc.		145 cc.	

INTERPRÉTATION

	1 ^{re} épreuve	2 ^e épreuve
Indice de concentration de la créatinine ..	9,3	12,6
Coefficient d'épuration sanguine de la créatinine — filtrat glomérulaire	26 cc.	32,7 cc.
Indice de concentration de l'urée	9,5	13,1
Coefficient d'épuration sanguine de l'urée ..	26,6 cc.	34,1 cc.
Indice de concentration des chlorures ...	1,32	1,30
Coefficient d'épuration sanguine des chlorures	36,96 cc.	22,8 cc.

COEFFICIENTS URÉO-SÉCRÉTOIRES

(calculés d'après les chiffres précédents)

	1 ^{re} épreuve	2 ^e épreuve
	—	—
Constante d'Ambard	0,187	0,138
Coefficient maximum d'épuration sanguine, cm.	26,6 soit 35,4 %	34,1 soit 45,4 %

Au cours de la période d'administration de la morphine, l'absence d'*albuminurie* a été vérifiée les 24 et 27 juillet.

La diurèse, précédemment établie entre 1 litre et 1,500, est tombée à 500 cc. les 27 et 28 juillet.

COMMENTAIRES :

Chez cette hypertendue, on a observé les faits suivants à la suite de quatre injections quotidiennes de morphine :

1° La diurèse s'est réduite notablement (de 1 litre et plus à 500) pendant deux jours ;

2° L'azotémie n'a pas varié ;

3° Les coefficients uréo-sécrétoires, très anormaux dès le début, s'accordent à indiquer un fonctionnement rénal amélioré, à la suite de la cure de morphine ;

4° Les taux de concentration hémato-urinaire de l'urée et des chlorures se révèlent supérieurs à celui de la créatinine. La conception de Rehberg se trouve donc en défaut dans ce cas et son procédé d'exploration rénale n'est pas valable : il conduirait à admettre une réabsorption négative, c'est-à-dire en réalité, une sécrétion au niveau des tubes eux-mêmes. Toutefois il reste peut-être intéressant de noter que les divers chiffres n'ont guère varié d'une épreuve à l'autre.

Obs. XV. — *Mitrale décompensée. — Influence de la morphine sur la dépuration uréique, la concentration maxima de l'urée dans l'urine, l'élimination de phénolsulfonephtaléine-glucosate de morphine.*

Mme Smi... Marie, âgée de 81 ans, ancienne cuisinière, administrée à l'Hospice de Bicêtre, depuis 1932 (5° 2°), a été traitée à deux reprises, salle Rochoux en juillet 1935 et mai 1936, en des séjours longs d'un mois chacun environ. Elle revient une troisième fois à l'infirmerie, le 24 septembre 1936 (service du Professeur ag. MOREAU).

HISTOIRE : A 16 et 18 ans, crises franches de rhumatisme articulaire aigu, ayant imposé le repos au lit. Depuis, de nouvelles crises, plus discrètes, se sont assez régulièrement répétées chaque année. Cette femme se sait cardiaque depuis 1926, mais n'a guère été gênée que depuis 1932 : dyspnée d'effort et accès asthmatiformes nocturnes. Les œdèmes n'apparurent que beaucoup plus récemment, en août 1936.

EXAMEN, le 25 septembre 1936 : La dyspnée avec polypnée à 36 par minute, oblige la malade à rester assise dans son lit. Les lèvres apparaissent cyanosées, les jugulaires se gonflent. L'œdème reste minime, donnant seulement un godet peu profond à la pression des chevilles. Le cœur, dont la pointe bat au niveau de la septième côte sur la ligne mamelonnaire, est en arythmie complète, à un rythme voisin de 100. On entend un souffle holosystolique profond et grave de la pointe. On palpe les troncs artériels encroûtés, mais peu sinueux. L'appareil de Vaquez mesure une tension artérielle de 16-10,5. Le foie hypertrophié et douloureux à la pression, descend jusqu'à l'ombilic. Un épanchement pleural droit donne une matité qui remonte jusqu'à l'angle de l'omoplate. Pupilles, réflexes tendineux et cutanés, apparaissent normaux. Les urines contiennent des traces d'albumine et quelques cylindres granuleux. Azotémie (sang prélevé par ventouses scarifiées) à 0,67.

EVOLUTION : A la suite d'une cure de digitaline, 1 milligramme en cinq jours, la dyspnée s'apaise, l'infiltration œdémateuse s'efface, le débit urinaire s'élève à 1.200 cc. et l'azotémie tombe à 0,24 (2 octobre 1936).

A dater du 1^{er} octobre, la ration liquidienne primitivement fixée à 1 litre 1/2, est réduite à 500 cc. Dès lors, le volume urinaire des 24 heures se réduit à 800 cc. et va se maintenir en permanence au voisinage de ce chiffre.

Les 2 et 3 octobre, ainsi que chaque jour du 9 au 14 octobre, cette cardiaque oligurique absorba une potion contenant 15 g.

d'urée. Du 6 au 11 octobre inclusivement 1 cg. de chlorhydrate de morphine fut injecté chaque soir (à l'exception du 9 octobre). A cette dose régulière furent ajoutés, le 9 au matin (avant constante d'Ambard) 2 centigrammes et, le 12, au matin (avant phénolsulfonephtaléine), 1 centigramme.

Du 12 octobre, au soir, jusqu'au 14 au matin, fut injecté matin, soir, 1 centigramme de *gluconate de morphine* (quatre injections au total). Des vomissements persistants durent faire interrompre cette série.

Le débit urinaire semble avoir régulièrement diminué au cours de l'administration de morphine, passant de 1 litre, le 6 octobre, à 300 cc. le 12. En fait, les vomissements fréquents, les épreuves urinaires répétées, ne permettent pas de tenir grand compte de la courbe d'urines.

AZOTÉMIE ET CONSTANCE D'AMBARD

	Azo- témie	Urée urinaire	Vol. urin. en 1 h.	Cons- tante	
2 octobre ..	0,24				
5 octobre ..	0,33	9,72	72	0,103	après ing. d'urée
9 octobre ..	0,29	9,75	40	0,122	après 2 cg. morphine

La constante du 9 octobre établie au cours d'une série de morphine vespérale quotidienne, a été réglée selon l'horaire suivant :

- à 9 h. 45, premier centigramme de morphine ;
- à 10 h. 15, second centigramme de morphine ;
- de 10 h. 30 à 11 h. 30, recueil des urines.

COEFFICIENTS URÉO-SÉCRÉTOIRES DE VAN SLYKE

Avec les chiffres précédents, on calcule les coefficients moyens d'épuration sanguine suivante :

- le 5 octobre : 32,4 cc. soit 60 % de la normale ;
- le 9 octobre : 27,6 cc. soit 51 % de la normale.

CONCENTRATIONS URÉIQUES URINAIRES

	urée		
	par l.	par 24 h.	
20 septembre	11,40	7,7	
1 ^{er} octobre	8,19	7,92	
2 octobre	8,19	4,92	
5 octobre	11,3	7,91	
7 octobre	15,6	10,92	
9 octobre	9,99	6,99	
11 octobre	28,75	7,19	urée + morphine
12 octobre	29	17,4	urée + morphine

RAPPORT URÉIQUE HÉMATO-URINAIRE DE COTTET

2 octobre : 2,64.

5 octobre : 2,92 après ingestion d'urée.

9 octobre : 2,91 après 2 cg. de morphine.

EPREUVES DE PHÉNOLSULFONÉPHALÉINE

(voie veineuse en 40 minutes)

2 octobre : 30 % avant morphine.

6 octobre : 30 % avant morphine.

12 octobre : 25 % après 1 cg. de morphine.

COMMENTAIRES :

Cette observation concerne une mitrale décompensée, atteinte de lésions rénales discrètes (rares cylindres granuleux). L'oligurie permanente, autour de 800 cc., a permis d'apprécier à peu près la concentration uréique urinaire maxima. La morphine, à des doses qui ont atteint 3 cg. en moins de 24 heures, n'a pas empêché le taux d'urée urinaire de s'élever à 29 g. par litre. L'azotémie après ingestion quotidienne de 13 g. d'urée s'est accrue de 0,24 à 0,33 ; elle est redescendue à 0,29 sous l'influence de la morphine. Les coefficients uréo-sécrétoires, au contraire, s'accordent à indiquer une dépuraction urinaire moins active, la constante d'Ambard passant de 0,103 à 0,122 sans que la concentration uréique urinaire ait diminué. L'élimination de phénolsulfonéphaléine, dont le taux constant fut vérifié par deux épreuves préalables, s'est légèrement réduite de 30 à 25 % sous l'influence immédiate de 2 cg. de morphine.

Obs. XVI. — *Néphrite chronique hypertensive albuminurique, non azotémique. — Arythmie complète. — Influence de la morphine sur la diurèse provoquée, l'albuminurie, les coefficients uréo-sécrétoires.*

Mme Esp... Félicie, âgée de 60 ans, ménagère, a séjourné à deux reprises à l'Hospice de Bicêtre, dans le service du Professeur Agrégé MOREAU, du 29 avril au 30 mai 1935 et du 2 mai au 14 juillet 1936.

HISTOIRE : Les premiers troubles, dyspnée, courbature, fourmil-

lements dans les jambes datent de 1917, dès cette époque fut constatée l'albuminurie. L'hypertension artérielle atteignant 23 quant à la maxima, ne fut découverte qu'en 1925.

Comme passé pathologique, on trouve rougeole et scarlatine dans l'enfance, une méningite à l'âge de 18 ans, un asthme ancien apparu à l'adolescence, une bronchite habituelle. Deux grossesses sans incident, au cours desquelles les urines n'ont pas été examinées — le fils aîné est mort de méningite à 9 ans. Ménopause normale à 52 ans.

Le premier séjour du 29 avril au 30 mai 1935 eut pour motif un essoufflement continu exagéré aux efforts. L'examen révélait alors : une tension artérielle à 18-12 ; une albuminurie massive, hématies et cylindres granuleux abondants dans les urines, azotémie à 0,36, réactions humorales pour la syphilis négatives. Une cure digitalique a été instituée.

La dyspnée n'a pas tardé à reprendre avec orthopnée nocturne ; mais aucun accident paroxystique n'est survenu, aucun accès de pseudo-asthme ou d'œdème aigu.

EXAMEN le 2 mai 1936 : Le visage se présente avec un reflet enluminé, couperosé et sillonné de varicosités, moustachu. On note un teint cyanotique non seulement à la figure, mais aux extrémités ; les jugulaires n'apparaissent guère distendues. Des œdèmes très discrets, aux malléoles s'effaceront en quelques jours. Le cœur est tumultueux, dans le désordre le plus complet, accéléré à 120. On a parfois l'impression d'un galop ; en l'absence d'électrocardiogramme, on hésite à se prononcer sur la nature du dérèglement cardiaque, arythmie complète ou arythmie extrasystolique. Les troncs artériels semblent peu scléreux. La tension artérielle est de 18-12. Foie difficile à explorer, peu douloureux. Aux poumons râles crépitants disséminés : matité de la base gauche, sans épanchement. Aucune anomalie pupillaire ou neurologique.

Les urines contiennent plus de 1 g. d'albumine par litre, on y trouvera, le 7 mai 1936, quelques leucocytes, de nombreuses hématies, des cylindres granuleux plus rares. L'examen sera complété par un dosage d'azotémie à 0,48 (le 7 mai) de cholestérolémie à 2 g. 25 (le 27 juin) ; par une épreuve de phénolsulfonephthaléine à 20 % (voie veineuse en 40 minutes) le 15 mai ; par un examen du fond d'œil normal.

EVOLUTION : Une cure digitalique calme la dyspnée et apaise le cœur : l'arythmie complète se reconnaît alors facilement. La diurèse se maintient entre 1 litre et 1,5 jusqu'au 19 juin ; à cette date, la malade ayant spontanément restreint ses boissons et transpiré davantage avec les premières chaleurs, le volume uri-

naire tombe à 500 cc. durant six jours. Le poids n'en continue pas moins à descendre régulièrement de 69,800 (20 mai) à 61,200 (26 juin). L'albuminurie quotidiennement suivie, n'est jamais tombée au-dessous de 0,50, atteignant certains jours 3 g. (7 juin) et même 5 g. (11 juin).

A partir du 26 juin, la boisson est réglementée, fixée à 1 lit. 500, aussitôt la diurèse se rétablit entre 1 et 1,500.

Un centigramme de morphine a été injecté chaque soir du 1^{er} juillet au 12 juillet. En outre, une dose égale a été administrée le matin des 9, 10 et 11 juillet, préalablement à des épreuves de diurèse et de constante d'Ambard.

Au cours de cette période la courbe d'urines a été quelque peu troublée par les épreuves de polyurie provoquée ; mais jamais le volume urinaire n'est tombé au-dessous de 1 litre.

L'albuminurie, dès le 2 juillet, au lendemain de la première injection de morphine, s'est réduite à quelques traces (pendant les six jours précédents, elle s'était stabilisée à 0,50), sans augmenter à nouveau par la suite.

La tension artérielle a régulièrement baissé :

— le 2 juillet : 18-10;

— le 5 juillet : 17-9;

— le 7 juillet : 16-9.

Le poids a diminué de même :

— le 4 juillet : 61,700;

— le 10 juillet : 60,600;

— le 12 juillet : 60,300.

EPREUVE DE LA DIURÈSE PROVOQUÉE

1° Avant morphine :

épreuve couchée				épreuve debout			
30 juin				1 ^{er} juillet			
8 à 10 h...	270 cc.	de densité	1,002	30 cc.	de densité	1,012	
10 à 22 h...	525 cc.	—	1,004	1350 cc.	—	1,002	
22 à 8 h...	270 cc.	—	1,005	230 cc.	—	1,006	
1.065 cc.				1.610 cc.			

2° Après morphine :

	10 juillet		11 juillet	
8 à 10 h...	250 cc. de densité 1,000	160 cc. de densité 1,003		
10 à 22 h...	600 cc. — 1,004	1.000 cc. — 1,002		
22 à 8 h...	650 cc. — 1,004	900 cc. — 1,003		
	1.300 cc.	2.060 cc.		

Ce second groupe d'épreuves se situe le 11^e et 12^e jours de la série de morphine vespérale quotidienne. Ces jours-là, les épreuves furent précédées d'une injection de 1 cg. de chlorhydrate de morphine, faite à 7 h. c'est-à-dire 1/2 heure avant l'absorption des 600 gr. d'eau, et 1 heure avant le début du recueil des urines.

AZOTÉMIE ET CONSTANCE D'AMBARD :

	Azo- témie	Urée urinaire	Vol. urin. en 1 h.	Cons- tante	
10 juin	0,25	10,98	11 cc.	0,180	avant morphine
26 juin	0,24	14,40	15 cc.	0,121	avant morphine
9 juillet . . .	0,23	10,50	17 cc.	0,132	après morphine

COEFFICIENTS DE VAN SLYKE correspondant :

10 juin : coefficient moyen d'épuration sanguine	18,4	soit 24 %
26 juin :	—	30 soit 55,5 %
9 juillet :	—	24,2 soit 44,7 %

Les troisièmes résultats datent du 10^e jour de la série de morphine, une injection de 1 centigramme a précédé de 1 heure le début du recueil des urines.

COMMENTAIRES :

L'état cardiaque se résume à une arythmie complète au cours d'hypertension artérielle permanente, avec défaillance cardiaque modérée, non accompagnée d'hydropisie. La lésion rénale est indiquée par l'albuminurie ancienne, les cylindres granuleux présents de longue date, les coefficients uréo-sécrétoires très altérés, l'élimination défectueuse de la phénol-sulfonéptaléine, le faible écart de densité urinaire (pari-densité basse). Le désaccord entre l'azotémie normale et les coefficients uréo-sécrétoires très défectueux, témoignerait, selon certains auteurs, d'un mauvais fonctionnement hépa-tique.

Pour l'influence de la morphine, cette observation apporte les renseignements suivants :

- 1° La courbe d'urines n'est pas sensiblement modifiée ;
- 2° L'albuminurie a nettement décréu du jour où fut instituée la morphine ;
- 3° Le poids a régulièrement diminué ;
- 4° La polyurie provoquée n'a guère été réduite en position couchée. Après morphine, la diminution de la diurèse sous l'effet de l'orthostatisme s'est montrée bien moins marquée ;
- 5° La morphine semble avoir uniformisé la densité des divers échantillons d'urine, à un taux inférieur (1,008, 1,004, au lieu de 1,002, 1,012) ;
- 6° La constante d'Ambard, très élevée, a eu tendance à s'accroître après la période de morphine. L'oligurie, qui rend contestables ces chiffres de constante, permet de considérer les taux d'urée dans l'urine comme concentrations maxima : le pouvoir concentrateur du rein serait ainsi passé de 14,10 à 10,50.

Les coefficients de Van Slyke fournissent des résultats parallèles.

Obs. XVII. — *Hypertendu avec insuffisance ventriculaire gauche confirmée et déficience rénale légère. — Etude de la diurèse provoquée, de la densité urinaire, de l'élimination de la phénolsulfonephtaléine.*

M. Jac... Eugène, polisseur sur métaux, âgé de 56 ans, a été hospitalisé à deux reprises, en octobre-novembre 1935 et en mars-avril 1936 dans le service du professeur Clerc, à la Pitié, salle Corvisart.

HISTOIRE : Aucun accident, aucun malaise n'a laissé soupçonner l'hypertension avant une hémiplegie gauche soudaine et transitoire qui a motivé le premier séjour à l'hôpital, le 24 octobre. La pression artérielle élevée alors à 25-15 est revenue en trois jours, dans le même temps que la paralysie s'effaçait, à un niveau sensiblement constant, voisin de 19-12. Cette poussée paroxystique ne fut accompagnée d'aucun symptôme d'insuffisance ventriculaire (pas de bruit de galop) ni d'aucune albuminurie. L'orthodiagramme, le 31 octobre 1935, dessine un ventricule gauche à peine augmenté (flèche de 16 mm., indice de profondeur de 1,6) une aorte normale de teinte et de calibre (24 mm.). L'azotémie atteint 0,65 le 28 octobre. Des épreuves de phénolsulfoneph-

taléine (par voie veineuse en 40 minutes) donnent 20 % le 30 octobre, 15 % le 11 novembre, 25 % le 19 novembre. A la même époque le fond d'œil apparaît normal. Aucun stigmate clinique ou humoral de syphilis. L'interrogatoire le plus minutieux ne peut d'ailleurs mettre en évidence aucun antécédent personnel, familial ou héréditaire.

Une dyspnée d'effort croissante, complétée progressivement d'accès nocturnes de suffocation avec douleurs constrictives à la région précordiale, ramènent cet hypertendu à l'hôpital le 13 mars 1936.

EXAMEN en mars 1936 : Les seuls symptômes sont une dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes et un bruit de galop présystolique, réduit par une série de 12 injections intraveineuses de 1/2 mg. d'ouabaine. La tension artérielle, après quelques jours de repos se stabilise autour de 17-11. Le cœur ne s'accélère pas au delà de 90. Le foie est normal ; les membres inférieurs restent libres de tout œdème. Le volume urinaire ne dépasse pas 1 litre en 24 heures. Albuminurie nulle, mais nombreux cylindres granuleux (12 mars 1936).

EVOLUTION : Le malade a reçu pendant quatre jours consécutifs au coucher, une injection de 1 cg. de chlorhydrate de morphine, les 27, 28, 29 et 30 mars 1936. Avant et après cette période, l'azotémie, la diurèse provoquée par ingestion d'eau, l'élimination de phénolsulfonephtaléine ont été observées :

L'AZOTÉMIE est passée de 0,46 le 19 mars à 0,37 le 4 avril.

DIURÈSE PROVOQUÉE

1° Avant la morphine :

	Epreuve couchée 25 mars		Epreuve debout 26 mars	
8 à 10 h...	225 cc.	de densité 1,008	225 cc.	de densité 1,004
10 à 22 h...	390 cc.	— 1,015	420 cc.	— 1,013
22 à 8 h...	520 cc.	— 1,013	550 cc.	— 1,012
	1,135 cc.		1.195 cc.	

2° Après la morphine :

	Epreuve couchée 31 mars		Epreuve debout 1 ^{er} avril	
8 à 10 h...	250 cc.	de densité 1,018	160 cc.	de densité 1,010
10 à 22 h...	375 cc.	— 1,022	900 cc.	— 1,013
22 à 8 h...	245 cc.	— 1,023	800 cc.	— 1,015
	870 cc.		1.860 cc.	

ELIMINATION DE LA PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE

- le 27 mars : 30 % avant morphine ;
- le 28 mars : 50 % le lendemain de la première injection ;
- le 30 mars : 15 % après trois injections ;

avant chaque épreuve, nous avons vérifié qu'il ne restait pas trace des colorants injectés précédemment.

Aucune trace d'albumine ne fut constatée le 31 mars, dernier jour des injections de morphine. Les cylindres granuleux avaient disparu des urines le 6 avril 1936.

COMMENTAIRES :

L'hypertension s'accompagne, dans ce cas, d'une insuffisance ventriculaire gauche manifestée par le bruit de galop et d'une dépuration rénale déficiente, si l'on en juge d'après les nombreuses épreuves de phénolsulfonephtaléine répétées à divers moments, et d'après la polyurie minime déclenchée par l'ingestion d'eau. Les reins sont certes lésés, comme le démontre la présence constante de cylindres granuleux, mais fonctionnent encore relativement bien, sécrétant des urines assez variables dans leur densité (écart de 0,007).

L'azotémie en des dosages trop espacés, il est vrai, s'est améliorée.

L'épreuve de diurèse provoquée par ingestion d'eau indique que la morphine a réduit quelque peu l'écart des densités (0,005), mais n'a guère diminué le volume urinaire. Seul le premier bocal dans l'épreuve pratiquée debout a ses urines réduites de 225 à 160. La dépuration urinaire aurait donc été entravée temporairement dans ses étapes extrarénales.

L'élimination de la phénolsulfonéphtaléine fut améliorée d'abord (de 30 à 50 %) mais restreinte ensuite (15 %).

Obs. XVIII. — *Hypertension de luxe.* — *Néphrite chronique latente.* — *Sujet voisin de la normale.* — *Influence de la morphine sur la densité urinaire, l'élimination de la phénolsulfonephtaléine, les coefficients uréo-sécrétoires.*

M. Per... Eugène, cimentier, âgé de 48 ans, a séjourné à l'hospice de Bicêtre, dans le service du Professeur Agrégé Moreau, du 20 juin au 16 juillet 1936.

HISTOIRE : Il a fallu trois épistaxis survenus en l'espace d'un mois, pour déterminer cet homme robuste à consulter un médecin. Son passé pathologique se résume à une blennorrhagie, à l'âge de 18 ans, dont il reste un noyau à la queue de l'épididyme droit. Un éthylisme aussi abondant que franchement reconnu (3 à 4 litres de vin rouge plus nombre de verres de café alcoolisé) est parfaitement supporté, sans le moindre symptôme d'intoxication.

EXAMEN : Le seul symptôme relevé par l'enquête clinique complète est l'hypertension artérielle. Le jour de l'admission, l'appareil de Vaquez indique 19-12. Après repos et régime, en quelques jours, les chiffres tombent à 17-9, avec pression moyenne à 11 (24 juin 1936). L'absence d'albuminurie a été vérifiée régulièrement.

De nombreux cylindres granuleux ont été vus dans les urines le 17 juillet. L'azotémie a été retrouvée à plusieurs reprises à 0,18 et 0,19. Réactions sérologiques pour la syphilis négatives, le 22 juin.

EPREUVES : Cet homme a reçu un centigramme de morphine chaque soir du 7 au 16 juillet inclusivement. Avant et après cette période, furent étudiés les coefficients uréo-sécrétoires, l'élimination de phénolsulfonephthaléine, la polyurie provoquée par ingestion d'eau, les densités urinaires. Les épreuves de la seconde série furent précédées d'une injection de morphine, faite une heure auparavant.

Au cours de cette période, le total des boissons a été fixé en principe seulement à 1 lit. 500.

L'albuminurie resta nulle le 2 juillet, le 9 et le 17 juillet.

DIURÈSE PROVOQUÉE : Nous ne pouvons rapporter que les densités mesurées dans les divers échantillons pour les volumes, des erreurs ayant été commises dans le recueil des urines.

1° Avant morphine :

	Epreuve couchée 5 juillet	Epreuve debout 6 juillet
	—	—
8 à 10 h...	Densité 1,005	Densité 1,006
10 à 12 h...	— 1,003	— 1,008
22 à 8 h...	— 1,007	— 1,009

2° Après morphine :

	Epreuve couchée 15 juillet	Epreuve debout 16 juillet
8 à 10 h...	Densité 1,014	Densité 1,012
10 à 12 h...	— 1,008	— 1,004
22 à 8 h...	— 1,010	— 1,006

ELIMINATION DE PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE
(voie veineuse, 40')

3 juillet : 45 % avant. morphine.
7 juillet : 70 % avant morphine.
13 juillet : 45 % après morphine.

AZOTÉMIE ET CONSTANCE D'AMBARD :

	Azo- témie	Urée urinaire	Vol. ur. en 1 h.	Cons- tante	
2 juillet	0,18	3,84	56	0,126	avant morphine
17 juillet	0,19	5,21	150	0,065	après morphine

COEFFICIENTS DE VAN SLYKE :

2 juillet : coeff. moyen d'épuration sanguine $C_s=20,5$ soit 38 %
17 juillet : — — — — — $C_m=68,5$ soit 91 %

COMMENTAIRES :

Néphrite chronique latente, très discrète, dont le meilleur signe est la présence de cylindres granuleux abondants. L'élimination rénale apparaît très défectueuse, à certains moments, redevenant normale à d'autres.

1° Les densités mesurées sur des urines incomplètement fractionnées renseignent mal : elles se montrent dans l'ensemble plus élevées et moins uniformes après la morphine, ce qui indiquerait un pouvoir concentrateur rénal conservé, mais un trouble extrarénal de la dépuración urinaire.

2° L'élimination de phénolsulfonéptaléine à la suite des injections de morphine, s'est trouvée inférieure à celle de la seconde épreuve de contrôle, mais égale à celle de la première.

3° Les coefficients uréo-sécrétoires, grossièrement troublés

avant les injections de morphine, sont revenus, ensuite, à des chiffres normaux : un résultat aussi grossier et étrange ne peut être entériné sans réserve.

Obs. XIX. — *Aortique.* — *Etat cardio-rénal sensiblement normal.*
— *Epreuve de diurèse provoquée.* — *Densimétrie des urines fractionnées.* — *Coefficients uréo-secrétoires.* — *Elimination de phénolsulfonephtaléine.*

M. Mol... Gaston, boucher, âgé de 47 ans, a été hospitalisé à plusieurs reprises dans le service du Professeur agrégé Moreau, à l'hospice de Bicêtre en septembre-octobre 1935 et février 1936, juin-juillet 1936 ; il y entre à nouveau le 2 octobre 1936.

HISTOIRE : Depuis la guerre, il se sent parfois gêné pour respirer ; la dyspnée d'effort, nette depuis 1920, s'est accentuée, surtout depuis 1926, accompagnée de constriction thoracique et de douleurs précordiales nocturnes. Ces troubles ont motivé dans divers hôpitaux des traitements répétés et prolongés, et d'autant plus assidument suivis que cet homme se trouve sans travail depuis deux ans. Comme antécédents on relève une pneumonie, avec otite, une paralysie radiale ; des douleurs rhumatismales survenues à l'âge de 37 ans, fixées pendant trois semaines à l'épaule gauche, non calmées par le salicylate de soude, répétées 4 ou 5 fois depuis. Cinq enfants qui, tous, seraient morts quelques jours après la naissance ; une fausse couche.

EXAMEN le 2 octobre 1936. — Aspect floride. Cœur lent et régulier à 80. On entend un souffle systolique de la base, avec second bruit aortique très claqué. La tension artérielle est à 15-8. Les troncs artériels semblent souples. Foie, poumons, réflexes pupillaires et tendineux apparaissent normaux. Urines normales.

L'examen est complété par une azotémie à 0,24 ; une réaction de Wassermann négative ; on ne trouvera aucun cylindre dans les urines le 13 juillet.

EPREUVES : La diurèse provoquée a été étudiée en quatre jours consécutifs, pour les deux derniers, un centigramme de chlorhydrate de morphine fut injecté au moment où le malade commençait à boire, une demi-heure avant le recueil des premières urines.

Les coefficients uréo-secrétoires ont été établis avant toute morphine et après une dose de deux centigrammes, injectée en une fois, une demi-heure avant la seconde épreuve. L'élimination de phénolsulfonephtaléine fut d'abord contrôlée par deux épreuves

témoins, puis soumise à l'influence de 1 centigramme de morphine, injecté une demi-heure avant.

DIURÈSE PROVOQUÉE (ÉPREUVE DE VAQUEZ ET COTTET)
ET DENSIMÉTRIE FRACTIONNÉE :

1° Avant morphine :

Epreuve couchée 8 octobre			Epreuve debout 9 octobre		
8 à 10 h...	580 cc. de densité	1,001	310 cc. de densité	1,002	
10 à 22 h...	694 cc.	— 1,004	1.028 cc.	— 1,003	
		à 1,008		à 1,016	
22 à 8 h...	586 cc.	— 1,009	858 cc.	— 1,004	
		à 1,014		à 1,011	
1.860 cc.			2.196 cc.		

2° Après morphine :

Epreuve couchée 10 octobre			Epreuve debout 11 octobre		
8 à 10 h...	610 cc. de densité	1,003	550 cc. de densité	1,001	
10 à 22 h...	934 cc.	— 1,001	904 cc.	— 1,008	
		à 1,009		à 1,015	
22 à 8 h...	732 cc.	— 1,010	702 cc.	— 1,010	
		à 1,013		à 1,014	
2.276 cc.			2.156 cc.		

AZOTÉMIE ET CONSTANCE D'AMBARD :

	Azo- témie	Urée urinaire	Vol. ur. en 1 h.	Cons- tante	
5 octobre	0,24	5,71	162	0,055	2 cg. de morphi-
15 octobre	0,37	8,32	190	0,079	ne 1/2 h. avant

COEFFICIENTS URÉO-SECRÉTOIRES DE VAN SLYKE :

5 oct. : coeff. maxim. d'épuration sanguine CS=88 cc. soit 117 %
15 oct. : coeff. maxim. d'épuration sanguine Cc=71 cc. soit 94,4 %

ELIMINATION DE PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE
(voie veineuse en 40 minutes)

6 octobre : 55 %.
7 octobre : 55 %.
12 octobre : 45 % : 1 cg. de morphine une demi-heure avant.

COMMENTAIRES :

Chez cet aortique, les diverses épreuves indiquent un fonctionnement rénal satisfaisant :

1° La polyurie provoquée par ingestion d'eau n'a pas été réduite sous l'influence immédiate de 1 centigramme de morphine. Il apparaît même que la morphine a sensiblement diminué l'inhibition orthostatique.

Les grands écarts de densité se sont maintenus.

2° L'azotémie s'est accrue de 0,24 à 0,37.

Les coefficients uréo-sécrétoires, anormalement favorables au début, se sont altérés ; la constante passant de 0,055 à 0,079 sous l'influence de 2 centigrammes de morphine.

3° L'élimination de phénolsulfonephtaléine s'est réduite de 55 à 45 %.

Obs. XX. — *Double lésion mitro-aortique avec arythmie par flutter. — Elimination de la phénolsulfonephtaléine inférieure à la normale, nullement restreinte par la morphine.*

M. Nar... Georges, garçon de service, âgé de 44 ans, est atteint d'une double lésion mitrale et aortique, parfaitement tolérée jusqu'en octobre 1935 ; mais depuis cette date, il souffre de dyspnée d'effort, de palpitations qui l'ont contraint à plusieurs reprises à entrer à l'hôpital pour y recevoir des cures digitaliques : en octobre 1935 à Lariboisière, en novembre-décembre 1935 et en mars-avril 1936 à la Pitié, dans le service du professeur Clerc.

ANTÉCÉDENTS : Il signale à l'âge de 4 ans, un rhumatisme articulaire déformant qui aurait nécessité l'immobilisation sous plâtre. A 20 ans, récurrence, en crises plus typiques, polyarticulaires, fugaces, fébriles, à la suite de laquelle les doigts se seraient déformés et déviés, en « coup de vent ». Ce rhumatisme aigu laissa surtout une cardiopathie qui motiva la réforme militaire à 21 ans. A 22 ans, nouvelle crise traitée à l'hôpital Necker. A cette histoire rhumatismale s'ajoutent des réactions humorales franchement syphilitiques, vérifiées à deux reprises (2 décembre et 20 août) en l'absence de tout chancre reconnu, de tout stigmate clinique.

EXAMEN : en mars 1936. Ce cardiaque apparaît légèrement essoufflé, non cyanosé, à peine subictérique, non œdématisé. Au cœur on trouve surtout une arythmie lente à 75, où l'électrocardiogram-

me permet de reconnaître un flutter auriculaire. On palpe un choc en dôme dans le 6^e espace intercostal et un frémissement diastolique net. On entend un souffle systolique de la pointe propagé vers l'aisselle, un souffle diastolique de la base beaucoup plus subtil. Le pouls est bondissant comme dans la maladie de Corrigan. Le pouls capillaire se distingue nettement au front et aux lèvres par vitropression. On perçoit nettement un double souffle crural intermittent. La tension artérielle passe de 10,5-6 à 14-7 à la suite d'une cure digitalique. L'orthodiagramme indique un ventricule gauche volumineux avec une aorte élargie à 31 mm., sombre d'opacité III, déroulable en O A D. Le foie déborde à peine le rebord costal, non douloureux. Les urines exemptes de sucre et d'albumine, atteignent en deux jours 4 litres sous l'effet de la digitale. Des dosages successifs d'azotémie ont donné 0,40 en décembre 1935, 0,32 en mars 1936; on trouvera plus tard 0,33 en avril et 0,42 en août 1936.

ÉPREUVES : Nous avons étudié l'élimination de la phénolsulfonephtaléine. Nous avons vérifié par deux épreuves préalables que les chiffres trouvés restaient constants. Une troisième a été pratiquée dans les mêmes conditions, mais précédées, 1 heure 1/2 auparavant, de l'injection d'un centigramme de chlorhydrate de morphine. Voici les résultats obtenus (voie veineuse en 40 min.):

- le 27 mars : 35 %.
- le 30 mars : 35 %.
- le 31 mars : 35 % après morphine.

Aucune trace d'albumine n'est apparue dans les urines le 31 mars, jour de l'injection de morphine.

COMMENTAIRES :

Chez ce cardiaque hydropique, on a pu observer des taux d'élimination de la phénolsulfonephtaléine remarquablement constants. Ces chiffres indiquent une dépuration rénale nettement déficiente, mais nullement troublée par la morphine.

Obs. XXI. — *Défaillance cardiaque avec tachyarythmie chez un ancien hypertendu. — Gangrène terminale de la jambe gauche. — Morphine en série continue. — Etude de la concentration urétique urinaire maxima. — Régression d'une albuminurie.*

M. Bra... Albert, âgé de 69 ans, administré à l'hospice de Bicêtre (3^e division, 1^{re} section) depuis 1932, a passé un dernier séjour

à l'infirmerie, salle Crozatier, lit n° 22, du 10 au 24 décembre 1936.

HISTOIRE : Les premiers troubles qui ont signalé la cardiopathie datent de 1931 (Hôpital Tenon). Depuis, l'essoufflement de plus en plus marqué, les palpitations ont conduit ce cardiaque, à plusieurs reprises, à l'infirmerie de Bicêtre.

La cure la plus récente a duré du 1^{er} au 30 mai 1936. Sous l'effet de ventouses scarifiées, de purgation drastique, de digitale, puis d'oubaine, le débit urinaire, réduit d'abord à 500 grammes, s'est progressivement accru à près de 2 litres. A ce moment, la tension artérielle s'élevait à 22-11 à l'appareil de Vaquez ; les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine ; l'azotémie était à 0,30.

Quand on le ramène le 10 décembre, ce cardiaque, assez confus, peut indiquer seulement qu'il étouffe davantage depuis trois semaines et que, depuis 15 jours, ses membres inférieurs s'enflent d'œdème.

EXAMEN (10 décembre) : Cet homme apparaît fatigué, abattu dans son lit, pâle. La respiration se fait brève et rapide, mais sans grande dyspnée. Les veines jugulaires sont légèrement distendues. Des œdèmes volumineux déforment les membres inférieurs, sans infiltrer la paroi abdominale, ni le scrotum, ni les lombes. Le foie, hypertrophié et douloureux à la pression, descend jusqu'à l'ombilic. Aux deux bases pulmonaires, une matité franche, mais peu étendue, laisse soupçonner la présence d'un épanchement modéré. (Le 17 décembre, une ponction soutirera 65 cc. d'un liquide séro-fibrineux contenant de rares hématies, 12 % de polynucléaires, 54 % de lymphocytes, 34 % de cellules endothéliales.)

Au cœur, c'est le désordre le plus complet ; les bruits, très assourdis, indiquent une tachycardie à 140. La tension artérielle, autant qu'elle puisse être appréciée sur une arythmie complète, se mesure grossièrement à 16-10. Les troncs artériels semblent peu indurés.

La température rectale s'inscrit déjà entre 37°8 et 38°.

La diurèse s'établit entre 500 et 800 cc. Les urines contiennent 0,25 d'albumine par litre ; au microscope, on y voit quelques leucocytes, quelques hématies, de nombreux cylindres granuleux.

L'azotémie est de 0,78 (12 décembre). La formule d'Ambard, non valable du fait du débit urinaire restreint, donnerait une constante de 0,312 (volume urinaire recueilli par cathétérisme en 1 heure = 10 cc. ; taux d'urée urinaire : 28,65 g.). Coefficient moyen d'épuration sanguine : 1,47, soit 2,8 % de la normale.

EVOLUTION : L'état s'aggrave progressivement du fait d'une gangrène massive du membre inférieur gauche, qui donne un premier

placard cyanique le 15 décembre et se conclut par la mort le 24 décembre.

Deux centigrammes de morphine sont injectés chaque jour (17 heures et 22 heures) du 13 au 23 décembre inclusivement.

Suivant les progrès du sphacèle, la température s'élève progressivement jusqu'à toucher 40° le dernier jour. La langue ne tarde pas à se dessécher, les lèvres se cyanosent. L'arythmie cardiaque ne fait qu'empirer, s'accéléralant jusqu'à 180. Cependant le foie se décongestionne notablement, la tension artérielle se maintient aux environs de 16-10 ; aucune hydropisie ne se constitue, l'œdème de la jambe saine semble plutôt régresser. Même aux derniers jours, on ne constate ni respiration périodique, ni frottement péricardique.

Le volume urinaire, en dépit d'une série d'ouabaïne intraveineuse du 17 au 22 décembre, reste toujours inférieur à 800 cc. (sauf le 18 où il atteint 1 litre). Il ne tombera jamais au-dessous de 500 cc., sauf les deux derniers jours qui ont précédé la mort. (Régime lacto-végétarien déchloruré, avec boissons limitées à 1/2 litre de lait et 1/2 litre de tisane.)

L'albuminurie a franchement diminué, réduite à l'état de traces indosables au tube d'Esbach, annulée même complètement le 18 décembre.

L'urée urinaire a été dosée quotidiennement.

Pour amener le débit à concentration maxima, une potion contenant 15 gr. d'urée fut administrée chaque jour du 13 au 19 décembre inclusivement.

CONCENTRATION URÉIQUE URINAIRE :

12 décembre :	34,93.
13 décembre :	36,57 ; urée per os : 15 gr.
14 décembre :	37,32 ; —
15 décembre :	34,30 ; —
16 décembre :	35,48 ; —
17 décembre :	37,83 ; —
18 décembre :	35,30 ; —
19 décembre :	35,68 ; —
20 décembre :	36,06 ;
21 décembre :	36,94 ;
22 décembre :	36,12 ;
23 décembre :	34,04.

AZOTÉMIE :

12 décembre :	0,78 ;
19 décembre :	1,50 ;
24 décembre :	1,53.

COMMENTAIRES :

Chez cet hypertendu ancien, les reins restaient peu altérés puisque 6 mois auparavant, on ne constatait ni albuminurie, ni hyperazotémie (0,30). Cependant, la présence indiscutable, contrôlée à deux reprises, de cylindres granuleux, indique une glomérulo-néphrite.

La défaillance cardiaque, l'intoxication massive et mortelle par le sphacèle, concouraient à compromettre la fonction rénale.

Ce nonobstant, au cours de l'administration continue de la morphine à la dose de 2 centigrammes par jour, on a pu observer que :

1° Le débit urinaire n'a pas été réduit ;

2° L'albuminurie a diminué franchement, jusqu'à disparaître complètement un certain jour ;

3° La concentration uréique urinaire maxima s'est maintenue constamment au-dessous de 36 gr. par litre, ce qui suffit pour affirmer que le rein a gardé jusqu'à la mort sa valeur sécrétoire intacte.

En effet, l'oligurie permanente, l'azotémie élevée, les 15 gr. d'urée ingérés permettent de supposer que la concentration maxima uréique était réalisée : la preuve s'en trouve au surplus dans le fait que la concentration uréique urinaire n'a pas diminué quand fut suspendue l'ingestion d'urée.

Obs. XXII. — *Artériosclérose. — Néphrite chronique azotémique sans hypertension ni hydropisie. — Gluconate de morphine. — Epreuves de Rehberg.*

M. Bru... Baptiste, âgé de 71 ans, Italien établi en France depuis 50 ans, peintre en bâtiment, est entré dans le service du professeur Ag. Moreau à l'hospice de Bicêtre (salle Cullerier, n° 18) le 13 janvier 1937.

HISTOIRE : L'hospitalisation fut motivée par une bronchite avec fièvre à 39°2 qui devait s'éteindre en 2 jours : épisode aigu survenant chez un bronchiteux de longue date qui semble exempt de tuberculose pulmonaire (aucun bacille dans l'expectoration).

Cet homme n'a jamais souffert de céphalée, vertiges, crampes ni d'aucun des signes classiques du brightisme ou de l'hypertension :

rien ne pouvait faire soupçonner le taux élevé d'azotémie qu'un dosage fortuit a révélée à 0,75. Il ne signale aucune palpitation, aucun essoufflement à l'effort, aucun accès dyspnéique nocturne. jamais d'œdème.

Les seuls antécédents pathologiques à noter sont : une crise de rhumatisme à l'âge de 30 ans, ayant duré 3 mois ; une intoxication volontaire par la teinture d'iode à la même époque ; une seule colique de plomb en 1908. Pas de syphilis reconnue.

EXAMEN (28 janvier 1937) : Le visage apparaît pâle. Le nez est déformé, écrasé « en lorgnette » : conséquence d'un traumatisme subi à l'âge de 18 ans, ayant déterminé un écoulement fistuleux pendant six semaines. Les pupilles sont en myosis, mais réagissent encore normalement. On ne constate aucun œdème.

Au cœur on entend de très fréquentes extrasystoles, un clangor aortique discret. Les troncs artériels sont d'une dureté pierreuse, sinueux et épaissis. La pression artérielle reste établie à 15-8 1/2.

Le foie, les poumons, les réflexes tendineux apparaissent normaux.

Les urines, abondantes (1.800 cc.), pâles et troubles, ne contiennent aucune trace d'albumine. Dans le culot de centrifugation on voit quelques rares leucocytes et cellules, mais ni hématies ni cylindres.

Epreuve de phénolsulfonephtaléine (voie veineuse en 40 minutes) : 30 %, le 30 janvier 1937.

Réaction de Bordet-Wassermann négative (25 janvier).

Examen oculaire : aucune lésion du fond d'œil (4 février).

Chez cet azotémique furent pratiquées, dans les mêmes conditions, deux ÉPREUVES DE REHBURG, le 1^{er} et le 3 février 1937. 45 minutes avant le début de la seconde, au moment même où étaient absorbés les 2 g. de créatinine, on injecta une dose de *gluconate de morphine* équivalente à deux centigrammes de chlorhydrate. Les urines furent recueillies par cathétérisme.

RÉSULTATS

(Dosages effectués par M. Caille, interne en Pharmacie à l'Hospice de Bicêtre).

	1 ^{re} épreuve		2 ^e épreuve	
	Sang	Urines	Sang	Urines
Urée (g.)	0,95	13,7	0,68	8,82
Chlorures (g. de NaCl)	6,36	7,19	6,24	4,38
Créatinine préformée (mg.) . .	43	900	56	720
Volume urinaire en 1 heure...	90 cc.		100 cc.	

INTERPRÉTATION

	1 ^{re} épreuve	2 ^e épreuve
Indice de concentration de la créatinine	20,9	12,8
Coefficient d'épuration sanguine de la créatinine = filtrat glomérulaire....	31,35 cc.	21,38 cc.
Coefficient d'épuration sanguine de l'urée	21,6 cc.	21,66 cc.
Pourcentage de l'urée réabsorbée	31,2 %	—
Coefficient d'épuration sanguine des chlorures	1,70 cc.	1,17 cc.
Pourcentage des chlorures réabsorbés..	94,4 %	94,4 %

COEFFICIENTS URÉO-SÉCRÉTOIRES

	1 ^{re} épreuve	2 ^e épreuve
Constante d'Ambard	0,194	0,193
Coefficient moyen d'épuration sanguine (Cs)	17,6 cc.	16,73 cc.
	soit 32,5 %	soit 30,9 %

COMMENTAIRES :

Chez cet athéromateux de 71 ans, hyperazotémique, il manque à la néphrite chronique la signature de l'albumine et des cylindres granuleux dans l'urine. Les chiffres élevés de constante uréo-sécrétoire, la faible élimination de phénol-sulfonephthaléine suffisent néanmoins à prouver le déficit rénal.

L'épreuve de Rehberg indique un défaut marqué de filtration glomérulaire (31,35 cc. par minute au lieu de 110 cc.) et un défaut plus discret de réabsorption tubulaire (31,2 % pour l'urée au lieu de 44 %).

Ces deux centigrammes de gluconate de morphine n'ont pas réduit le volume urinaire dans les heures suivantes (100 cc. en une heure au lieu de 90 cc.) ; ils n'ont pas modifié la constante d'Ambard et n'ont qu'à peine diminué le coefficient de Van Slyke ; ils ont nettement réduit la filtration glomérulaire (21,38 cc. au lieu de 31,35 par minute). Pour la réabsorption de l'urée les calculs conduisent, comme dans l'observation XIV, à un chiffre négatif inadmissible. Ce

résultat incompatible avec la théorie tient sans doute à la marge d'incertitude des dosages de créatinine dans l'urine. Il est intéressant de noter la constance exacte, aux deux épreuves, des chiffres exprimant le coefficient d'épuration sanguine de l'urée (21,6 cc.) et le pourcentage des chlorures réabsorbés (94,4).

CHAPITRE III

CONCLUSIONS CLINIQUES

Les observations ci-dessus rapportées concernent des sujets très différents et par la nature de leur cardiopathie et par le degré de défaillance cardio-rénale. Certains se comportaient comme des sujets normaux (obs. XVIII et XIX). D'autres commençaient à mourir (VII, II, I, VI). Quelques-uns étaient de grands urémiques (II, VI et XXI).

La morphine leur fut administrée selon deux modes : par injections massives permettant de saisir les effets immédiats, dans les minutes qui précèdent une épreuve, par exemple ; par cures prolongées donnant à observer les troubles qui s'instituent peu à peu, insidieux, mais définitifs.

Nous aurons plus tard à examiner s'il est possible pour préparer les déductions thérapeutiques, de ranger les résultats selon les catégories de malades et selon le mode d'administration. Mais il convient d'abord de récapituler les faits observés.

Etude analytique des résultats

En dépit des principes généraux déjà exprimés qui ont présidé au choix des sujets, en dépit du soin que nous avons pris de multiplier les épreuves de contrôle, la première conclusion qui se dégage de nos observations cliniques est la difficulté qu'on trouve à mettre en évidence des faits probants et cohérents.

Dans l'ensemble, il apparaît que la morphine, aux doses normales habituellement employées chez les cardiaques, c'est-

à-dire un ou deux centigrammes sous-cutanés par 24 heures, ne trouble pas de manière flagrante le fonctionnement rénal.

Albuminurie.

Dans un seul cas (obs. VII), nous avons trouvé dans l'urine des traces d'albumine au lendemain d'une injection de morphine ; nous ne saurions d'ailleurs affirmer qu'elles n'existaient pas auparavant. Dans deux cas, nous avons vu, de manière incontestable, une albuminurie habituelle s'atténuer franchement (obs. XVI et XXI) ou même disparaître (obs. VI) au cours d'une série d'injections de morphine. Ces faits ne s'opposent nullement à l'albuminurie décrite par HUCHARD, laquelle concerne exclusivement les morphinomanes. Ils confirment l'opinion de PICHON, RÉGNIER, SOLLIER, MORAT qui nièrent l'albuminurie morphinique.

Il serait d'ailleurs arbitraire de croire que cette albuminurie réduite témoigne d'une influence favorable de la morphine sur le fonctionnement rénal. GOVAERTS rappelle [46] que dans nombre de néphropathies chroniques à grosse albuminurie, on voit le taux d'albumine diminuer à mesure que progresse l'azotémie ; il indique comment ces faits s'interprètent sans difficulté si l'on admet l'origine glomérulaire de l'albumine : pour qu'un glomérule laisse filtrer beaucoup d'albumine, il faut qu'il soit suffisamment irrigué et que sa paroi soit perméable aux protéines ; si la circulation glomérulaire est réduite, si un grand nombre de glomérules sont détruits, le volume total de la filtration diminue et par conséquent la quantité d'albumine éliminée devient plus faible.

Ces remarques prennent un intérêt tout particulier dans le cas d'une drogue telle que la morphine qui, nous le verrons, détermine expérimentalement une vasoconstriction rénale intense.

L'influence de la morphine sur l'albuminurie témoigne sans doute d'effets nerveux du même ordre que ceux étudiés par Jean HAMBURGER dans son récent *Traité de la Physiolo-*

gie de l'innervation rénale (1936). Cet auteur a montré que l'énervation rénale empêche l'apparition de l'albuminurie orthostatique expérimentale chez le lapin. On retrouve donc à propos de ce fait clinique, la notion déjà suggérée par l'étude de l'élimination de l'indigo-carmin chez le chien anesthésié à l'éther (HAÏNES et MILLIKEN) [50] : la morphine semble agir à la manière d'une énervation rénale.

Diurèse spontanée.

Certaines des courbes d'urines que nous avons relevées (obs. I et IV) permettent d'affirmer que *la morphine, à des doses de un et même deux centigrammes par 24 heures, en injections quotidiennes répétées sans interruption pendant des semaines, n'empêche pas le débit urinaire de se maintenir à des taux élevés, voisins parfois de deux litres.*

Cependant, à la suite de l'administration de morphine, nous avons vu le volume urinaire se modifier parfois.

Exceptionnellement il s'est accru (obs. III).

Rarement il a diminué : la plupart de ces cas de réduction ne sont même pas à discuter car la morphine est évidemment hors de cause. L'exemple typique en est fourni par notre malade Gui... (obs. II) chez qui la morphine fut instituée au cours d'un accès d'œdème aigu du poumon. De même, dans les observations VII et VIII, l'oligurie est manifestement liée aux progrès de la défaillance cardiaque.

Il nous reste deux cas où la morphine semble bien avoir entravé le débit urinaire : Mme Sou... (obs. IX), qui reçut en moins de 24 heures, quatre centigrammes de morphine, sans raison médicale nouvelle et vit ses urines se réduire de 2 litres à 800 cc., non pas le jour même, mais le lendemain ; M. Bal... (obs. III) qui, lui, resta complètement anurique pendant plus de 24 heures à la suite de trois centigrammes injectés en une nuit.

A notre première conclusion que la morphine, aux doses habituelles de un ou deux centigrammes, ne s'oppose pas à

des diurèses abondantes, nous devons donc ajouter *que, aux doses supérieures, elle risque d'être suivie d'oligurie ou même d'anurie d'ailleurs transitoires et sans séquelle.*

Diurèse médicamenteuse.

1° Digitaliques et strophantiques. — Il est difficile d'apprécier l'influence de la morphine sur les débâcles urinaires produites par ces diurétiques indirects dont l'action reste éminemment inconstante, chez un même malade, d'une cure à l'autre. Il est difficile de se prononcer en l'absence de contrôles valables.

Néanmoins, certains exemples prouvent que, sous l'influence de la morphine, ces médicaments ne perdent pas le pouvoir de donner de belles polyuries atteignant parfois 3 litres (obs. I et VI).

2° Théobromine et composés puriques. — Les remarques et conclusions ci-dessus formulées s'appliquent ici intégralement.

3° Composés mercuriels. — Par la polyurie franche, en clocher, quasi-expérimentale qu'ils procurent, ces médicaments se prêtent à des observations beaucoup plus rigoureuses. Nous n'avons pas toujours pu obtenir les deux injections de contrôle requises, au minimum, pour vérifier l'effet constant. Néanmoins, certains chiffres remarquablement élevés peuvent, en l'absence même de contrôles, garder une valeur en soi.

Il apparaît que :

a) Un centigramme de morphine injecté une demi-heure avant le produit mercuriel, n'empêche pas ce dernier de produire de belles polyuries, du même ordre que celles obtenues par des injections témoins, dépassant parfois 6 litres (obs. VII).

b) Les polyuries soumises à la morphine restent toutefois dans la plupart des cas légèrement inférieures à celles que donnent les témoins : par exemple 3,500 au lieu de 4 litres. Dans un seul cas, la dose de morphine a été portée à trois

centigrammes (deux dans l'heure précédant l'injection diurétique, la troisième, deux heures après) : le volume urinaire qui, à certaines injections précédentes, avait atteint 6 litres, n'a pas dépassé 1.860 cc.

c) La morphine est capable de suspendre pendant 24 heures l'action du neptal et de la reporter au lendemain, en la respectant intégralement. Nous n'avons pu recueillir qu'un seul exemple clinique (obs. X) de cet effet surprenant qui laisse entrevoir, sur la morphine et surtout sur les diurétiques mercuriels, des aspects inconnus. De ce cas isolé, l'intérêt général se trouve sanctionné par l'expérimentation.

Polyurie provoquée par ingestion d'eau (épreuve de Vaquez et Cottet) et densimétrie urinaire.

Les trop rares épreuves que nous avons pu réaliser (obs. XVIII, VI, XVII et XIX) ne mettent en évidence aucun effet précis de la morphine, et n'autorisent aucune conclusion.

Soit au décours d'une période d'injections quotidiennes, soit sous l'influence immédiate d'une injection faite une demi-heure avant l'épreuve, la polyurie provoquée par ingestion d'eau n'a pas été réduite dans le décubitus.

En orthostatisme, après la morphine, le volume urinaire a diminué sensiblement dans deux cas : 160 au lieu de 225 cc. (obs. XVII), 35 au lieu de 65 (obs. VI) — il semble que dans ces cas la polyurie fut surtout retardée. Dans l'observation XIX, au contraire, l'épreuve s'est trouvée améliorée, comme si la morphine avait atténué l'inhibition orthostatique (réduction de 60 au lieu de 270 cc.).

Les densités dans l'ensemble n'ont guère subi de modifications. Leurs écarts dans les divers échantillons d'urines émises au cours de 24 heures, n'ont pas été réduits sous l'effet de la morphine.

Tout au plus, dans les observations XVIII et XVII, peut-on noter que la densité moyenne a augmenté : ce fait témoigne d'un pouvoir concentrateur intact ; il indique même une dépuración plus active puisque le volume des urines ne s'est pas réduit parallèlement.

Elimination de l'urée.

Les renseignements recueillis à ce sujet concernent le taux d'azotémie, les coefficients uréo-sécrétoires, la concentration de l'urée dans l'urine.

1° *Les chiffres d'azotémie* valent surtout pour indiquer comment évolue, au cours d'une longue période, la dépuración uréique globale.

Dans deux cas seulement, nous voyons le taux d'urée s'élever à la suite d'une cure prolongée de morphine (obs. II et IV). L'ascension la plus nette, de 0,37 à 1,29 concerne cet aortique chez qui la morphine fut instituée à l'occasion d'une crise d'œdème aigu du poumon (obs. II).

Dans trois cas, l'azotémie décroît franchement : de 1,20 à 0,86 (obs. VI), de 0,79 à 0,65 (obs. XIII), de 0,79 à 0,51 (obs. I).

Le plus souvent, les chiffres varient à peine, tendant plutôt dans l'ensemble à diminuer. L'observation V montre par exemple que les premiers jours où la morphine est instituée, l'azotémie s'élève de 0,43 à 0,53, mais descend ensuite jusqu'à 0,34. Le moins que l'on puisse conclure de ces taux d'urée suivis en série, est que la morphine n'empêche pas toujours l'azotémie de s'améliorer.

2° *Les coefficients uréo-sécrétoires* peuvent indiquer comment varie le fonctionnement rénal, soit sur une longue échéance, à la suite d'une cure morphinique prolongée, soit immédiatement sous l'influence d'une injection de morphine faite une demi-heure avant l'épreuve. Nous distinguerons les résultats obtenus dans l'un et l'autre cas.

Les différentes formules proposées (Ambard et van Slyke) nous ont toujours fourni des renseignements du même ordre, sauf dans une seule exception (obs. VI) : ce désaccord uréique ne peut d'ailleurs s'expliquer par la seule cause de divergence que laisse prévoir la théorie, c'est-à-dire la polyurie (diurèse de 1 l. 500).

a) Variations de la constante d'Ambard à la suite de cures morphiniques prolongées :

Dans deux cas, elle a dans l'ensemble peu varié, passant de 0,078 à 0,081 (obs. IX) et de 0,17 à 0,15 (obs. V).

Chez un homme (obs. IV), qui, pendant plus de 6 semaines, a reçu quotidiennement un et souvent deux centigrammes de morphine par jour, elle s'est élevée de 0,09 à 0,13.

Dans deux cas, elle s'est franchement améliorée, variant de 0,30 à 0,13 (obs. VI) et de 0,226 à 0,065 (obs. XVIII). Cette réduction de la constante résulte principalement d'un accroissement du débit urinaire (4,700 au lieu de 1.400 : 3.600 au lieu de 1,200). Dans le premier cas, l'amélioration de la dépuration urinaire est encore attestée par la chute de l'azotémie de 1,20 à 0,86.

b) Variations immédiates sous l'influence de la morphine:

Quatre fois nous avons vu la constante d'Ambard, obtenue une demi-heure après injection de morphine, s'élever au-dessus du chiffre habituel : 0,23 et 0,21 au lieu de 0,15 et 0,17 (obs. V) ; 0,122 au lieu de 0,013 (obs. XV) ; 0,079 au lieu de 0,053 (obs. IX). Cette hausse ne provient ni de la concentration uréique urinaire, ni du volume urinaire, mais du taux accru d'azotémie (excepté XIX). Dans un cas, après deux centigrammes injectés dans la nuit et deux autres injectés dans l'heure précédente (obs. IX), la constante se révéla à 0,081 au lieu de 0,076. Ailleurs, nous avons obtenu des améliorations franches par exemple de 0,076 à 0,051 (obs. IX) sous l'effet d'un centigramme de morphine : cette chute résulte parfois d'une concentration uréique plus élevée (obs. IX), parfois d'une diurèse accrue (obs. III).

En conclusion, même avec de grosses doses d'opium, les coefficients uréo-sécrétoires témoignent assez souvent, tant dans les effets immédiats que dans les effets lointains et cumulatifs, d'une dépuration uréique améliorée.

3° *La concentration maxima* de l'urée dans l'urine, qui fournit les renseignements les plus rigoureux sur la valeur du parenchyme rénal, n'a pu être appréciée que très indirectement. Si l'on admet que les concentrations uréiques qui figurent dans les constantes démesurées obtenues en période d'oligurie représentent le taux maximum, on en peut trou-

ver trois exemples dans nos observations : chez deux malades atteints vraisemblablement d'une néphrite chronique ancienne (obs. VI et XVI), elle aurait diminué ; chez le troisième (obs. V), elle se serait progressivement élevée au cours d'une série de morphine prolongée sur un mois, aux chiffres successifs de 7,56, — 9,96, — 10,40, — 17,15.

Dans deux cas (obs. XV et XXI), la concentration maximale a été étudiée régulièrement, selon la technique indiquée par Castaigne (ingestion de 10 et 15 grammes d'urée par jour en période d'oligurie) : la morphine administrée à des doses dont le total en 24 heures s'est élevé à 2 et 3 centigrammes, n'a pas empêché le taux d'urée urinaire de se maintenir à près de 29 grammes par litre dans un cas, 36 grammes dans l'autre.

Elimination des chlorures.

Nous n'apportons aucun document précis concernant cette fonction cardinale du rein. Nous pouvons tout au plus noter que jamais, au cours d'une série continue d'injections quotidiennes de morphine, nous n'avons vu le poids s'élever régulièrement.

Elimination des colorants.

L'épreuve du phénolsulfonephtaléine n'a révélé aucune influence précise de la morphine à longue échéance, après une série d'injections quotidiennes.

En revanche, sous l'effet immédiat de la drogue, elle s'est trouvée nettement diminuée dans deux cas, de 30 à 25 % (obs. XV), et de 55 à 45 % (obs. XIX).

Epreuve de Rehberg.

Nous ne l'avons mise en œuvre que trois fois.

La première (obs. XIV) a donné des résultats non conformes à la théorie, donc impossibles à interpréter (indice de concentration de l'urée supérieur à celui de la créatinine).

La seconde (obs. III) indique un filtrat glomérulaire accru et un taux d'urée réabsorbée plus élevé sous l'influence de la morphine, c'est-à-dire, sans doute, un fonctionnement rénal plus actif.

La troisième (obs. XXII), soumise à l'influence non du chlorhydrate mais du gluconate, conduit, au contraire, à admettre une filtration glomérulaire réduite avec un taux d'urée et de chlorures réabsorbés non diminué.

Résumé général des résultats cliniques

Nos observations donnent principalement à retenir les faits suivants :

1° *Aux doses thérapeutiques habituelles*, la morphine n'empêche pas le débit urinaire de se maintenir à des étiages élevés, deux litres par exemple.

Elle n'empêche pas la digitale, l'ouabaïne et les divers produits diurétiques employés chez les cardiaques, de produire des polyuries normales.

2° *Les mêmes doses* (un à deux centigrammes par jour) répétées quotidiennement, *en séries ininterrompues* durant plusieurs semaines, ne semblent pas compromettre, à la longue, la dépuración urinaire : l'azotémie, loin de s'élever régulièrement, tend plutôt à s'abaisser ; les diverses épreuves (polyurie provoquée, coefficients uréo-sécrétoires, élimination de phénosulfonephthaléine) n'indiquent pas un fonctionnement rénal progressivement restreint.

Nous n'avons jamais vu une albuminurie se constituer.

3° *Les doses plus élevées* (deux ou trois centigrammes) apportent un trouble temporaire : le débit urinaire se réduit pour quelques heures. La polyurie produite par les diurétiques (mercuriels en particulier) administrés quelques minutes après la morphine est inhibée ou tout au moins retardée. La polyurie provoquée ne semble guère diminuée, mais les coefficients uréo-sécrétoires et l'épreuve de phénolsulfonephthaléine témoignent assez souvent d'une dépuración urinaire réduite dans l'heure qui suit les injections massives de morphine.

Relations entre les effets de la morphine sur la fonction rénale et l'état cardio-rénal. — Nos observations ne permettent aucune conclusion précise à ce sujet. Il ne semble pas que la diurèse soit plus spécialement entravée chez les cardiaques hydropiques ou oliguriques.

Il ne semble pas que la dépuration uréique soit plus compromise chez les brightiques et grands azotémiques.

L'albuminurie, en particulier, n'est pas un obstacle à l'emploi de la morphine puisqu'elle risque de diminuer ou de disparaître sous l'influence de ce médicament.

Relations entre les effets de la morphine et son mode d'administration. — Seules les doses massives (sauf sensibilités individuelles dont il faut toujours tenir compte quand on manie la morphine) risquent de troubler le fonctionnement rénal. Leurs méfaits durent peu et s'effacent sans laisser de déficit permanent ; ils ne s'accumulent pas aux injections successives.

Les séries continues et prolongées ne suscitent à la longue aucun trouble lentement institué ou progressivement complété.

Quant à la variété chimique du sel de morphine (chlorhydrate, gluconate...), qui n'est pas sans intervenir, semble-t-il, dans les effets produits, un chapitre spécial réunira plus loin les premiers résultats que nous avons pu obtenir sur ce sujet dont l'intérêt pratique est patent.

Critique des résultats cliniques

Les conclusions précédentes s'accordent avec celles auxquelles étaient parvenus HAINES et MILLIKEN (1925) par l'épreuve de l'indigo-carmin, SISK et BEYER (1928) par l'étude de l'azotémie et de l'élimination de la phénolsulfonephthaléine, HOPMANN (1928) par l'observation clinique de malades cardiaques, ACKERLY (1930) par l'examen de dossiers de morphinomanes ; tous auteurs qui admettent que la morphine peut être prescrite sans crainte de complications rénales imputables à ce médicament.

Nos résultats concernant la polyurie provoquée se trouvent en désaccord avec ceux de BAHN, ISERBECK et LINDEMANN qui, par les méthodes de Volhard, ont observé, dans tous les cas, une réduction du débit urinaire sous l'influence de la morphine.

On pourra objecter que, si nous n'avons pas pu mettre en évidence les faits redhibitoires qui rendent la morphine suspecte à nombre de cliniciens, la raison en est que :

- nous n'avons pas usé de doses assez fortes ;
- nous n'avons pas assez prolongé les séries ni poursuivi assez longtemps l'observation de nos malades ;
- nous n'avons pas étudié des malades à reins assez déficients, en particulier de grands urémiques : certains cependant dépassaient 1 g. (obs. VI et XXI).

Nous pensons que la raison en est plutôt dans le souci constant que nous avons eu de nous mettre à l'abri des coïncidences et de démêler, parmi les effets observés, ceux qui découlent de la maladie en cours et ceux qui proviennent du médicament.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

EXPÉRIENCES SUR LE CHIEN

Nous avons étudié chez le chien, le débit urinaire, le volume urinaire, la pression artérielle.

Pour des raisons matérielles, le temps d'observation a dû être limité, pour chaque chien, à la durée d'une seule séance expérimentale, c'est-à-dire cinq heures au plus, sous anesthésie au choralose.

Pour mettre en évidence l'action de la morphine sur le débit urinaire, nous avons été naturellement conduit à accroître la diurèse par divers artifices. A cet effet, nous nous sommes borné à l'emploi des médicaments diurétiques pour plusieurs raisons : la première est que les principaux travaux antérieurs rapportés plus loin, ont fait appel déjà à la polyurie provoquée par absorption d'eau, tandis que l'influence de la morphine sur la polyurie médicamenteuse n'a jamais été étudiée expérimentalement, à notre connaissance du moins ; une seconde raison est que la diurèse médicamenteuse reproduit celle que l'on cherche à obtenir, en pratique, chez les cardiaques.

A cet égard, il importait de préciser si la morphine compromet ou non, l'action des substances diurétiques.

En un mot, nous avons à combiner de deux façons les injections de morphine et les injections diurétiques : morphine en second lieu (une fois la polyurie établie), ou morphine préalable.

Ces conditions d'expérience et ces principes généraux ont décidé du choix des techniques.

Techniques

INTRODUCTION DES DROGUES :

1° *Voie d'introduction.* — Pour obtenir des effets aussi rapides que possible, la voie veineuse s'imposait. Les divers produits furent injectés dans la saphène, par la même canule que le chloralose anesthésique.

Nous avons toujours pris soin de pousser lentement les injections à raison de 1 ou 2 cc. à la seconde. Celles qui portaient sur un faible volume ou sur des solutions concentrées furent chassées dans la circulation au moyen de sérum physiologique.

2° *Morphine.* — Le sel habituellement éprouvé fut le chlorhydrate, à des doses comprises entre un milligramme et un centigramme par kilogramme. Nous avons reconnu que le procédé le plus commode consiste à établir des solutions à 1 ou 2 pour 1.000, dont un centimètre cube contient un ou deux milligrammes de produit.

3° *Diurétique.* — Il était logique de préférer les substances utilisées chez les cardiaques. Il fallait, de plus :

- une action franche et bien tranchée, facile à observer;
- une action rapide et brève, en clocher, permettant de répéter les épreuves en série chez le même animal, afin d'obtenir des témoins ;

- une action constante enfin, ne s'épuisant pas aux injections successives, pour la même raison que ci-dessus.

Quelques essais nous ont vite montré que la digitaline, l'ouabaïne ne satisfont guère à ces conditions ; que les corps puriques (théobromine, théophylline) et plus encore les composés mercuriels y répondent idéalement.

MODE OPÉRATOIRE :

Nous n'avons pas eu à modifier la technique mise au point, dans le laboratoire du Professeur CLERC, par MM. PARIS, STERNE et DELAMARE pour leurs recherches sur les corps tensio-négatifs. En voici les temps successifs, dans l'ordre

généralement suivi (l'animal étant sacrifié à la fin de la séance, aucun soin d'asepsie n'est à prendre) :

1° Mise en place d'une canule sur la veine saphène pour injecter le chloralose anesthésiant, à la dose régulière de 10 centigrammes par kilogramme en solution tiède.

2° Découverte d'un rein (le gauche le plus souvent) par incision latéro-dorsale. Mise en place de l'oncographe, introduit, avec le rein, dans la loge rénale.

3° Découverte de la vessie et des uretères. On incise la paroi abdominale sur la ligne médiane chez les femelles, un peu en dehors chez le mâle, sur 15 cm. environ. La vessie, trop souvent distendue, est extériorisée, puis évacuée, soit par ponction, soit par expression. On cherche les uretères près du col vésical, parmi des replis péritonéaux et des franges graisseuses. On choisit celui du rein qui ne porte pas l'oncographe. A quelques centimètres en amont de l'embouchure à la vessie, on place une ligature au-dessus de laquelle, par une incision latérale, on engage dans la lumière du canal, une canule ordinaire en métal, une sonde en verre, ou mieux une sonde urétérale d'urologiste, qu'on peut pousser jusqu'au bassinnet. Cette canule ou sonde est fixée par une ligature qu'on solidarise avec la première. Chez le mâle l'uretère est croisé par le cordon nacré du déférent ; ce cordon est gênant, risquant d'étrangler l'uretère ; il faut cependant éviter de le couper car on a pu voir une syncope mortelle suivre immédiatement la section ; il suffit d'introduire la sonde en amont de ce croisement.

La vessie est ensuite refoulée dans l'abdomen. La brèche pariétale est limitée par des pinces pour éviter l'éventration.

4° Mise en place d'une canule reliée au manomètre inscripteur sur l'artère fémorale (et non à la carotide, trop riche en filets vaso-sensibles).

5° A la fin de la séance, l'animal est sacrifié par injection intraveineuse de formol ou de chloroforme (10 à 20 cc.).

Pour apprécier le débit urinaire, le rhéographe inscrivant chaque goutte qui tombe de la sonde est certes l'appareil le

plus sensible, mais il se prête mal aux observations prolongées. Nous avons préféré recueillir les urines dans une burette graduée en dixièmes de cc. ; nous notions le niveau de cinq en cinq minutes. Ce dispositif permet de suivre la diurèse pendant plusieurs heures sans interruption ; il rend possible, en outre, l'examen des urines émises.

CRITIQUE DE LA TECHNIQUE :

Ce mode opératoire a fait ses preuves entre les mains de PARIS, STERNE et DÉLAMARE dans leurs travaux, sur les substances tensio-négatives. Nous avons profité non seulement de leurs conseils bienveillants, mais encore de leur aide matérielle.

Leurs études antérieures nous ont dispensé de certains contrôles : elles ont établi que la masse liquide elle-même des solutions injectées au cours des expériences n'apporte aucune cause d'erreur (surtout pour des volumes qui ne dépassent pas 2 cc. par kg.) : de même l'anesthésie au chloralose.

Ce point mérite d'être précisé.

La plupart des auteurs, GINSBERG entre autres, admettent que l'administration d'eau provoque une diurèse aqueuse dans le cas seulement où le liquide est porté au contact des muqueuses digestives ou dans la cavité péritonéale (d'où l'hypothèse, soulevée par COW, AMBARD et SCHMIDT d'une hormone diurétique d'origine intestinale). Mais quelques-uns, tels que WESTPHAL, FREY, pensent que l'injection d'eau par voie veineuse ne va pas sans retentir sur le débit urinaire. GOVAERTS et CAMBIER [46] (p. 45), reprenant cette étude, insistent sur les perturbations que produisent les chocs (tremblements, frissons, nausées et même vomissements) consécutifs à certaines injections intraveineuses, celles de peptone par exemple : oligurie prolongée, durant 40 minutes et plus, suivie d'une polyurie abondante, caractéristique par sa richesse en chlorures.

C'est là une source d'erreurs que nous n'avons pas ignorée.

La technique expérimentale rapportée ci-dessus a l'avan-

tage de rester indifférente aux troubles vésicaux (spasme des sphincters ou paralysie du muscle) que risque de produire la morphine (HIRANO SHIGEO) [56]. En dépit de cette technique bien réglée, l'expérimentation sur la diurèse ne va pas sans *incidents*, parfois bien décevants : quand la sonde ou la canule se trouve engagée dans l'uretère, il faut attendre parfois fort longtemps, 10 ou 20 minutes, avant de voir sourdre les premières gouttes d'urine. Il ne semble pas que l'infiltration préalable des parois urétérales à la cocaïne réduise la durée de cette inhibition. Si l'anurie initiale se prolonge, si le débit ne s'établit pas à un régime constant (le débit urinaire normal, pour un seul rein, varie de 0,3 à 0,5 cc. en 5 minutes), si une hématurie survient, il faut renoncer à toute expérience sur la diurèse. Ces cas défavorables sont d'autant plus fréquents que les animaux dont on dispose, souvent âgés, malades, résistent mal au choc opératoire et se révèlent, à l'autopsie, pourvus de reins scléreux ou kystiques. Il faut y ajouter encore les cas où l'animal meurt, dès le début de la séance, à la suite d'une injection habituellement anodine.

Ces déboires sont familiers à tous ceux qui expérimentent sur la diurèse. MALMÉJAC, entre autres, y insiste [85] ; il en retient que toutes les expériences n'ont pas le même poids et que des résultats inconstants ne témoignent pas nécessairement de faits eux-mêmes variables.

Protocoles

De notre expérimentation sur le chien, treize protocoles seulement méritent d'être consignés ici.

Nous rappelons que les chiffres de débit urinaire suivants expriment, dans tous les cas, le nombre de centimètres cubes émis en cinq minutes.

Chien A. — *Morphine et allylthéobromine (théobryl).*

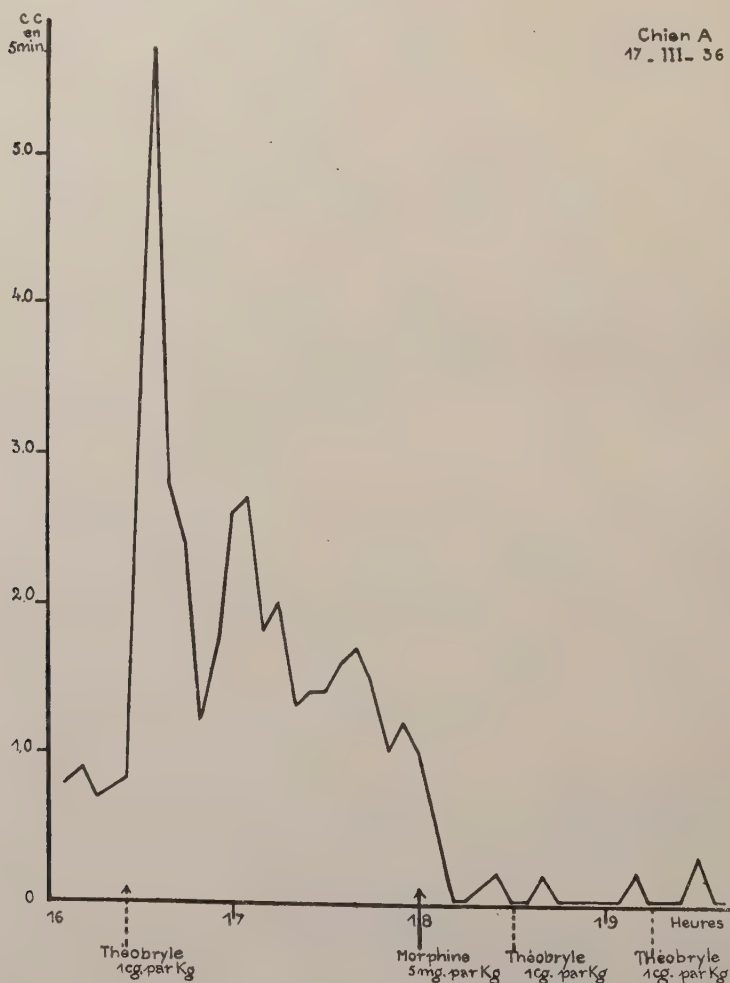
17 mars 1936.

Mâle de 46 kg.

Sonde en verre sur l'uretère droit.

16 h. à 16 h. 25. — La diurèse spontanée s'établit régulièrement autour de 0,8 cc. en cinq minutes.

16 h. 25. — THÉOBRYL : 50 centigrammes soit environ 1 cg. par kg. Violente crise convulsive. Vasodilatation rénale extrême. Hypotension légère.



Dans les cinq minutes qui suivent, le volume urinaire atteint 4 cc. Le maximum de la diurèse est atteint en clocher à 5,7, dans la période suivante. Le débit se réduit ensuite lentement, en lysis, régulièrement, il retombe à 1 cc. à 18 h.

18 h. — MORPHINE : 25 cg. de chlorhydrate, soit 1/2 cg. par kg. Le rein se contracte brutalement, bloquant le style de l'oncographe contre le tambour. Cette constriction débute 6 secondes environ après la fin de l'injection de morphine et va durer 40 minutes jusqu'à la prochaine introduction de théobryl. Elle précède de plus 10 secondes le premier fléchissement tensionnel.

L'hypotension débute 20 secondes après la fin de l'injection, amenant la pression progressivement de 14 à 6 cm., le minimum est atteint en 1 minute. Elle va se prolonger sur plus de 1 heure (10 cm. à 19 h. 30).

Le volume urinaire se réduit à 0,5 cc. puis 0 ; remonte à 0,1 et 0,2 et retombe enfin à 0 (18 h. 30) en anurie durable.

18 h. 30. — Seconde injection de THÉOBYRL, à la même dose que la première (50 cg.). Convulsions moindres mais prolongées. Rétablissement lent du volume rénal, alors que la pression reste basse, à 8 cm.

Dans les 5 minutes suivantes l'anurie persiste, et se prolonge jusqu'à 19 h. 15 (46 minutes) rompue seulement par deux brefs crochets à 0,2 à 18 h. 40 et 19 h. 10.

19 h. 15. — Troisième injection de THÉOBYRL toujours à la même dose — crochet diurétique à 0,3 cc. quinze minutes après, puis anurie.

19 h. 50. — Formol.

RÉSUMÉ : Après une dose de morphine de 1/2 cg. par kg., on a observé :

1° une constriction rénale intense apparue avant tout fléchissement tensionnel ;

2° une hypotension durable ;

3° une anurie à peu près définitive.

Des doses de théobryl qui, auparavant, avaient produit une polyurie à 5,7 cc. par cinq minutes, ont à peine rompu cette anurie pendant quelques minutes, donnant au plus une dizaine de gouttes d'urine.

On peut objecter que l'anurie répond, pour une part, à la débâcle polyurique précédente : en fait, l'usage des composés puriques a établi que leur vertu diurétique ne s'épuise pas d'habitude avant les troisième et quatrième injections.

Chien B. — *Morphine et allylthéobromine (théobryl).*

31 mars 1936.

Mâle de 35 kg.

Sonde en verre sur l'uretère droit.

16 h. 45. — Aucune diurèse ne s'établit spontanément.

17 h. — Injection de THÉOBRYL, 0,9 cc. d'une solution à 10 % soit 0,25 cg. par kg.; dans le but de stimuler la diurèse. Le volume rénal ne se modifie pas. La pression artérielle tombe de 14 à 10 cm. Aucune goutte d'urine n'apparaît.

17 h. 30. — On renonce à étudier le débit urinaire.

Injection de MORPHINE à la dose de 8,5 cg., soit 1/4 de cg. par kg. Dès la fin de l'injection : arrêt respiratoire, constriction rénale, hypotension progressive. La constriction rénale cesse dès que reprend la respiration (rythme couplé), c'est-à-dire au bout de 55 secondes.

Le maximum de constriction est atteint bien avant que la pression ait beaucoup fléchi (12 cm.).

17 h. 45. — Formol.

RÉSUMÉ : L'anurie définitive n'a pas permis d'étudier la diurèse. La morphine à la dose de 2,5 milligrammes par kg a produit une vasoconstriction :

- immédiate ;
- parallèle à un blocage du diaphragme ;
- contemporaine, mais non parallèle à une hypotension discrète.

Chien C. — Morphine et théophylline.

28 avril 1936.

Mâle de 18,400 kg.

Sonde en verre sur l'uretère droit.

15 h. 30 à 15 h. 50. — Le débit urinaire spontané s'établit très régulièrement à 0,3 cc. par 5 minutes.

15 h. 50. — Première injection de THÉOPHYLLINE, 1,5 cc. d'une solution à 2,4 %, soit 2 mg. par kg. Le rein se dilate à peine. Le volume urinaire, en 5 minutes, s'élève à 0,5 cc.

16 h. 10. — Seconde injection de THÉOPHYLLINE à dose double. Le débit urinaire s'accroît à 0,9 puis 3,3 cc. en 10 minutes. Après ce clocher, il redescend aussitôt en lysis.

17 h. 25. — La diurèse se stabilise entre 0,7 et 0,9 cc.

17 h. 27. — Injection de MORPHINE : 46 mg., soit 2,5 milligrammes par kg. introduits en 17 secondes. On observe une constriction rénale succédant à une hypotension.

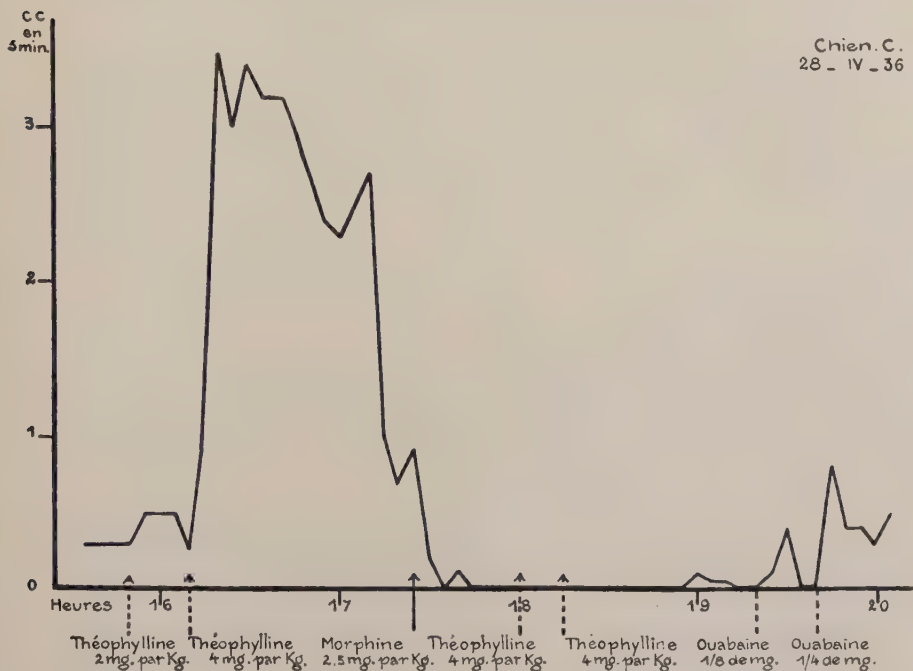
La chute tensionnelle débute 24 secondes après la fin de l'injection et atteint son maximum (8 cm.) 1 minute après.

Le rein se contracte après une courte phase de dilatation.

La constriction débute 38 secondes après la fin de l'injection, soit 14 secondes après le premier fléchissement tensionnel ; elle persistera encore à 18 h. 15.

Une anurie immédiate s'établit, absolue, qui ne cédera qu'à 19 h. 20, soit deux heures après, sous l'effet de l'ouabaine.

18 h. — Troisième injection de la solution de THÉOPHYLLINE, 3 cc., c'est-à-dire 4 mg. par kg. Aucun effet diurétique.



18 h. 15. — Quatrième injection de THÉOPHYLLINE à la même dose. Vasodilatation nette. L'anurie persiste.

18 h. 55. — 10 gouttes d'urine apparaissent, puis de nouveau anurie.

19 h. 20. — Injection de 1/8 de mg. d'OUABAÏNE. Bradycardie nette avec indice oscillographique accru. Quelques gouttes sourdent d'abord, puis un crochet à 0,4 cc. se produit au cours des cinq minutes suivantes. Les urines se tarissent ensuite.

19 h. 40. — Seconde injection d'OUABAÏNE, à dose double, 1/4 de mg. Un crochet diurétique à 0,8 cc. suit immédiatement.

Le volume urinaire se maintient par la suite à 0,4 cc.

20 h. 10. — Formol.

Les urines émises ne contiennent aucune trace d'albumine.

RÉSUMÉ : L'injection de morphine à la dose de 2,5 mg par kg. a été suivie d'une vasoconstriction rénale intense, secondaire à une hypotension et d'une anurie prolongée durant deux heures. Cette anurie n'a pas cédé à des doses de théophylline, qui, auparavant, avaient été capables de déclencher une polyurie à 3,5 cc. L'ouabaïne a rétabli la sécrétion urinaire en des crochets exactement proportionnels à la dose injectée (volume double pour une dose double).

On peut objecter que l'anurie n'est qu'une réaction secondaire à la débâcle polyurique précédente ; que la reprise de la diurèse sous l'effet de l'ouabaïne représente seulement la fin de cette réaction.

Chien E. — Morphine et ouabaïne.

26 mai 1936.

Mâle de 22 kg.

Canule dans l'uretère droit.

16 h. à 16 h. 30. — Débit urinaire stabilisé entre 0,3 et 0,5. (Urines exemptes d'albumine.)

16 h. 30. — Injection d'OUABAÏNE, 1/4 de mg., soit environ 1/100 de mg. par kg. La diurèse s'élève lentement et régulièrement pour atteindre 1 cc. à 17 h. 25.

17 h. 25. — MORPHINE, 1 mg. par kg. Grandes inspirations. 4 secondes après la fin de l'injection, le rein se contracte en même temps que la pression baisse, les deux courbes restent parallèles. Le volume urinaire tombe à 0,5 cc. pendant un quart d'heure, puis remonte à 1 cc. à 17 h. 45.

18 h. 30. — Convulsions, bradycardie avec oscillations de grande amplitude, constriction rénale. Le débit urinaire qui se maintenait à 0,5 cc. depuis une demi-heure, s'arrête complètement durant un quart d'heure. Indices de réveil prochain.

19 h. à 19 h. 20. — Volume urinaire entre 0,4 et 0,7. Les urines contiennent de l'albumine.

19 h. 20. — Seconde injection de MORPHINE à la dose de 1 mg. par kg. Douze secondes après, le rein se contracte tandis que la tension fléchit. Trois minutes après, la tension est revenue au niveau antérieur et cependant le rein reste contracté.

Anurie immédiate prolongée durant 25 minutes.

19 h. 50. — Le volume urinaire se relève spontanément à 0,4 cc.

20 h. — Seconde injection d'OUABAÏNE, à la même dose que la

première, soit $1/4$ de mg. L'amplitude des oscillations s'accroît. La diurèse s'établit en plateau, entre 0,5 et 0,6 cc., jusqu'à 20 h. 30.

20 h. 40. — Formol.

RÉSUMÉ : Au cours d'une polyurie déclenchée par l'ouabaïne, la morphine à raison de 1 mg. par kg. a réduit à peine la diurèse.

Une heure après, la même dose de morphine est suivie d'une anurie complète de 15 minutes. Une seconde injection d'ouabaïne identique à la première, élève la diurèse selon la même courbe 40 minutes après la morphine.

Des traces d'albumine sont apparues dans les urines émises après morphine.

Il convient de noter que :

— une anurie de un quart d'heure est survenue spontanément entre les deux injections de morphine ;

— le débit urinaire avait repris déjà au moment où fut injectée la seconde dose d'ouabaïne.

Chien F. — Morphine et neptal.

7 juillet 1936.

Mâle de 26,5 kg.

Canule dans l'uretère droit, après infiltration des tuniques à la novocaïne.

16 h. à 16 h. 30. — Le débit urinaire oscille entre 0 et 1,5 avant de s'établir à 0,7 cc.

16 h. 35. — Injection de 1,3 cc. d'une solution de NEPTAL contenant 0,092 g. de produit par cc., soit $1/2$ cg. par kg.

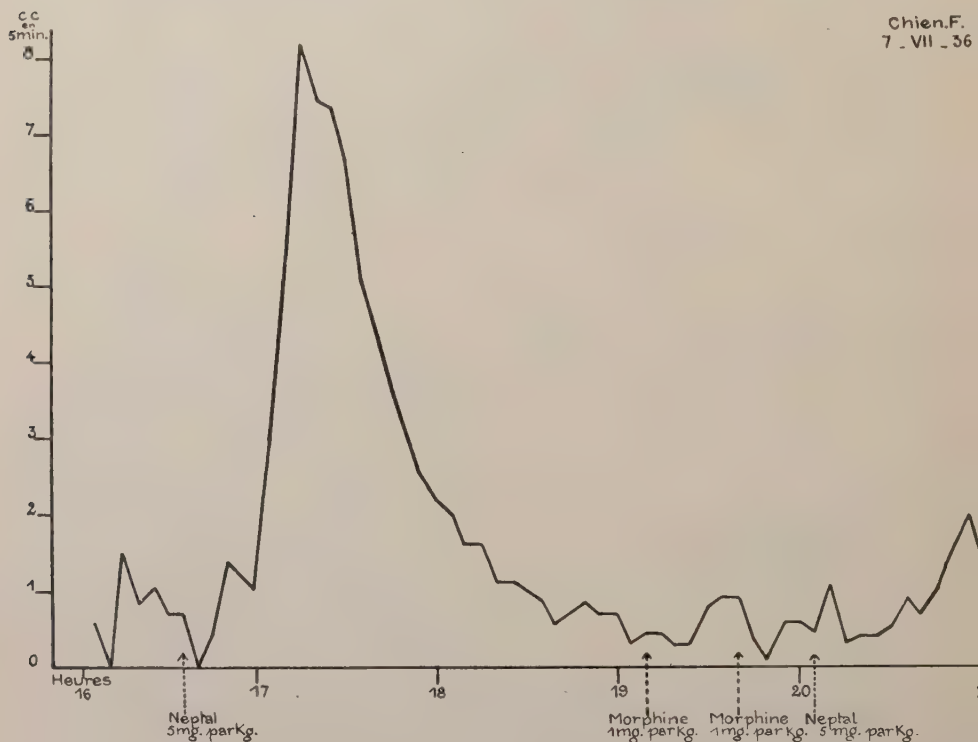
Le rein se contracte brutalement 4 secondes après la fin de l'injection. Hypertension légère et brève, 28 secondes après la fin de l'injection. Pendant les 5 minutes suivantes, anurie. Grande polyurie en flèche déclenchée à 17 h. (après un délai de 25 minutes). Maximum à 17 h. 15, atteignant 8,1 cc. (en 5 minutes). Chute rapide. Retour à 0,6 à 18 h. 35, c'est-à-dire 2 heures après l'injection de neptal.

19 h. 15. — MORPHINE, à la dose de 1 mg. par kg. On observe, non pas une constriction, mais une dilatation rénale légère, commençant 34 secondes après la fin de l'injection, durant 1 minute. Hypotension légère et courte débutant 38 secondes après la fin de l'injection.

Le volume urinaire se maintient à 0,5 cc. puis s'élève à 0,8 cc.

19 h. 45. — MORPHINE : répétition de la même dose de 1 mg. par kg. Le rein se dilate, 6 secondes après la fin de l'injection. Pression artérielle non modifiée.

Le volume urinaire tombe à 0,4 puis 0,1, pour remonter aussitôt après à 0,5 cc.



20 h. 10. — Seconde injection de NEPTAL à la même dose que précédemment, 1/2 cg. par kg. Le volume rénal ne varie pas.

Le débit urinaire s'élève, mais très lentement. Le volume maximum est de 2 cc., atteint à 21 h., soit 50 minutes après l'injection.

RÉSUMÉ : A la suite d'un cycle de polyurie mercurielle, la morphine, à la dose de 1 milligramme par kg., a produit non pas une constriction, mais une dilatation rénale et n'a guère réduit la diurèse. Ces effets se sont exactement répétés à une seconde injection de même dose.

La double injection de morphine n'a pas empêché le neptal de provoquer une polyurie de 2 cc. par 5 minutes.

Mais cette seconde introduction de neptal :

1° n'a pas été suivie de la vasoconstriction rénale accompagnée d'anurie qui avait été observée à la première injection ;

2° n'a déclenché la polyurie qu'après un délai plus long, 40 minutes au lieu de 20 ;

3° n'a donné qu'un clocher diurétique restreint (2 cc. au lieu de 8 cc.) et plus étroit (20 minutes au lieu de 2 h.).

On doit objecter que ce chien ne pouvait évidemment pas fournir, à quelques heures d'intervalle, deux débâcles polyuriques aussi abondantes, que celle réalisée en premier lieu. Plus que la morphine, la première injection de neptal a contribué sans doute à réduire les effets de la seconde.

Chien G. — Morphine (chlorhydrate).

8 septembre 1936.

Mâle de 22,900 kg.

Canule dans l'uretère droit.

Pression artérielle très faible à 8 cm.

16 h. 30 à 17 h. 30. — Le débit urinaire reste minime.

17 h. 30. — NEPTAL, 1/4 de cg. par kg. Le volume du rein ne se modifie pas. La diurèse reste inférieure à 0,1 par 5 minutes.

18 h. 10. — NEPTAL à dose double, 1/2 cg. par kg. Le rein se contracte franchement, mais le débit urinaire ne s'en améliore pas. On renonce à étudier la diurèse sur ce chien.

19 h. 10. — MORPHINE, 1 mg. par kg. 14 secondes après la fin de l'injection, le rein se dilate tandis que la pression baisse. 38 secondes après le rein se contracte, cette réduction de volume se prolongeant 2 minutes environ. 7 secondes après le début de la constriction rénale, la tension se relève et revient au taux antérieur de 8 cm.

19 h. 35. — MORPHINE à dose double, 2 mg. par kg. Constriction rénale immédiate, franche, de courte durée, fléchissement de la pression artérielle.

RÉSUMÉ : Une dose de 1 mg. de morphine par kg. a provoqué d'abord une dilatation rénale accompagnée d'hypotension. Le rein s'est contracté secondairement, et le relèvement

tensionnel a suivi nettement postérieur à la contraction rénale.

Une dose de 2 mg. par kg. a réduit immédiatement le volume du rein.

Chien hypotendu et malade, réagissant mal.

Chien H. — Morphine et neptal.

15 septembre 1936.

Femelle de 16,900 kg.

Sonde en gomme dans l'uretère droit.

Pression artérielle 11-9.

15 h. 50 à 16 h. 20. — Le volume urinaire s'accroît progressivement de 0,5 à 1 cc. par 5 minutes.

Ces premières urines ne contiennent aucune trace d'albumine.

16 h. 20. — MORPHINE, 1 mg. par kg. injectée en 18 secondes.

Avant la fin de l'injection, 14 secondes après son début, le rein se contracte ; après un palier de 48 secondes, il se contracte à nouveau, bloquant le style de l'oncographe.

Cependant la respiration reste calme, la pression artérielle ne varie pas. L'hypotension ne se manifeste que plus tard, 17 secondes après la fin de l'injection, alors que la constriction du rein se relâche.

Le débit urinaire se maintient à 0,9 cc. pour s'abaisser ensuite à 0,4 cc.

16 h. 50. — MORPHINE, seconde injection à la même dose de 1 mg. par kg. Aucun effet précis sur le rein, la pression ou la diurèse.

17 h. 10. — NEPTAL, 0,5 cc. d'une solution à 9,2 %, soit 1/4 cg. par kg. environ. Aucun effet sur le rein ni sur la pression. 20 minutes après, à 17 h. 30, la courbe d'urines marque un crochet à 1 cc.

17 h. 50. — MORPHINE, 1 mg. par kg. suivie aussitôt de NEPTAL, à dose double de la précédente, soit 1/2 cg. par kg.

Vaso-constriction rénale intense.

Dans les 5 minutes suivantes, 0,5 cc. d'urine sont émis. Le débit tombe ensuite à 0 pendant quelques minutes.

Une grande polyurie se déclanche à 18 h. 30, c'est-à-dire 40 minutes après l'injection de neptal. Le volume urinaire atteint 6,2 à 18 h. 45 et 9,5 à 18 h. 25.

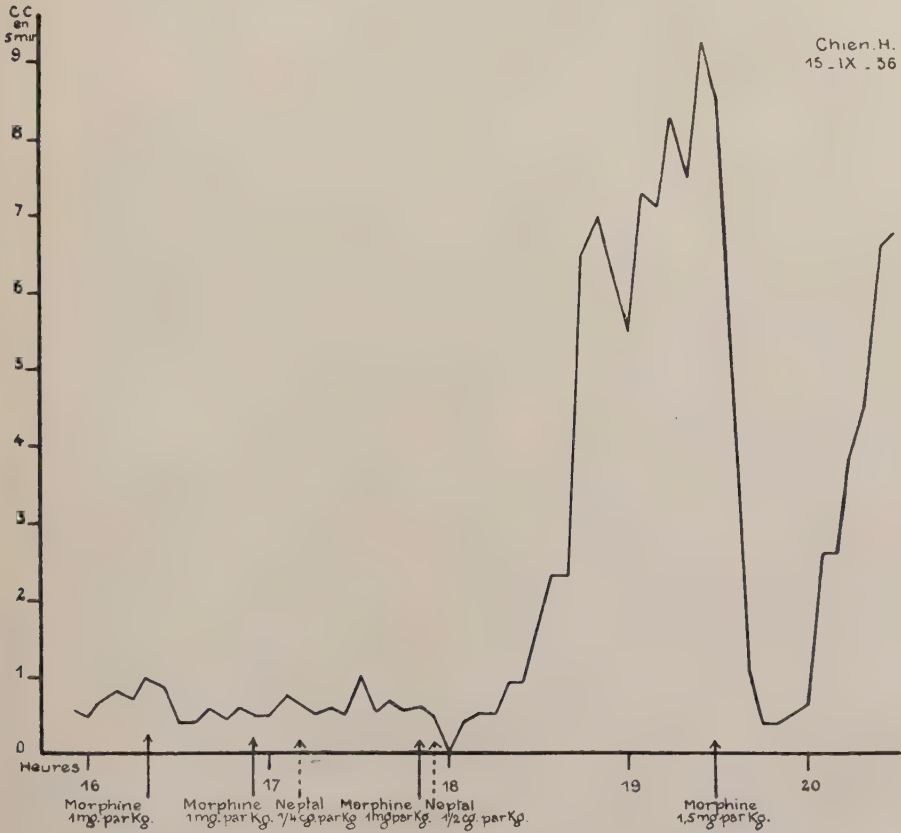
Ces urines contiennent 0 g. 30 d'albumine par litre.

19 h. 32. — MORPHINE, 1 mg. et 1/2 par kg. Le rein se contracte à peine. Le volume urinaire émis en 5 minutes tombe à 5,2, à 0,8 puis à 0.

L'anurie est complète de 19 h. 40 à 19 h. 55.

20 h. — La diurèse reprend spontanément et s'accroît en flèche pour atteindre 2,3 — 2,5 — 3,9 — 4,5 et enfin 6,5 à 20 h. 30.

20 h. 30. — Formol.



RÉSUMÉ. — Une première dose de 1 mg. de morphine par kg. contracte violemment le rein, sans modifier la pression artérielle ni la diurèse.

— Une seconde dose identique ne produit aucun effet précis.

— Une troisième dose identique n'empêche pas le neptal injecté une minute après, de produire :

1° une constriction rénale intense accompagnée d'anurie ;

2° un grand clocher polyurique qui atteint jusqu'à 9,5 en 5 minutes. Ce clocher a, dans l'ensemble, l'allure habituelle aux diurèses mercurielles que nous avons observées chez d'autres chiens. On peut remarquer qu'il s'est déclenché à la suite d'un délai prolongé, dépassant de 20 minutes environ la durée habituelle.

— Une quatrième dose de morphine, de 1,5 mg. par kg., injectée en pleine polyurie, a réduit à 0, en un quart d'heure le débit urinaire. Après 15 minutes d'anurie absolue, la diurèse a repris spontanément en polyurie, à des taux comparables aux précédents.

— Albuminurie à la suite de l'injection combinée de neptal et de morphine.

On aurait pu contester la réduction de la diurèse sous l'effet de la morphine, et prétendre que cette chute représentait simplement la fin de la polyurie mercurielle. La reprise spontanée de la diurèse (malgré un total de 4,5 mg. de morphine par kg. depuis le début de la séance) à des taux manifestement artificiels, témoignant de l'action persistante du diurétique, élimine radicalement cette objection. Il semble difficile de ne pas admettre que la morphine a suspendu, sans la compromettre, l'action du neptal, pendant 15 minutes (durée qui est précisément celle du retard noté au déclenchement de la polyurie après l'injection de neptal).

Chien J. — Morphine (chlorhydrate).

29 septembre 1936.

Femelle de 42 kg.

Sonde en gomme dans l'uretère droit.

16 h. à 16 h. 20. — Le débit urinaire reste minime à moins de 0,1 cc.

16 h. 20. — MORPHINE, 8,4 cg., c'est-à-dire 2 mg. par kg injectés lentement en 20 secondes. Avant la fin de l'injection, le rein s'est contracté.

La pression artérielle ne commence à fléchir que 10 secondes plus tard : elle baisse brusquement de 15 à 4 cm. et descend lentement jusqu'à la mort.

Le cœur se ralentit à l'extrême, l'indice augmentant en proportion de la bradycardie.

16 h. 30. — Mort. L'autopsie révèle des reins kystiques.

RÉSUMÉ : Bel exemple de constriction rénale, précédant la chute tensionnelle.

Mort provoquée par la dose minime de 2 mg. par kg.

Chien K. — *Oncographie splénique.* — *Morphine.*
Théophylline. — *Neptal.*

6 octobre 1936.

Mâle de 24,700 kg.

Sonde en gomme sur l'uretère droit.

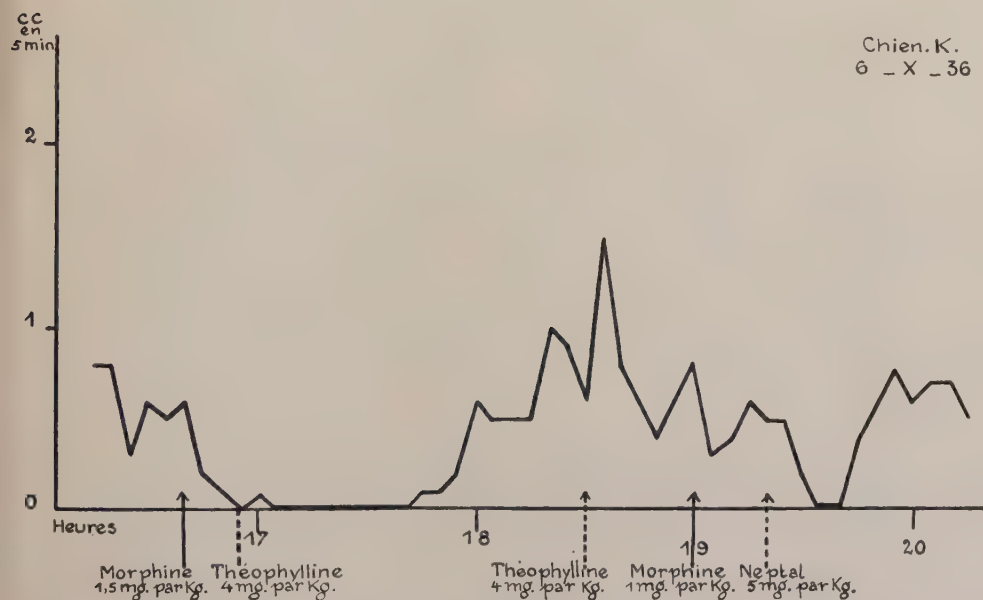
Splénographe (de Tournade) placé selon la technique régulière.

Temps inscrits par l'appareil de Jacquet.

Pression artérielle initiale : 11-9 cm.

16 h. 10 à 16 h. 40. — Le débit urinaire oscille autour de 0,5 cc.

16 h. 40. — MORPHINE, 1,5 mg. par kg. injectée lentement en 25 secondes (solution à 1/500 contenant 2 mg. par cc.).



Le rein se contracte d'abord, avant la fin de l'injection, 20 secondes après le début, il reste seul modifié pendant 30 secondes. Le style de l'oncographe est bloqué contre le tambour. 50 secondes après le début de l'injection, contraction brusque de la rate, strictement parallèle à un effondrement tensionnel, la pression tombant à 2 cm.

La rate reviendra à la normale, en même temps que la tension une demi-heure plus tard (17 h. 10). Le rein restera bloqué beaucoup plus longtemps jusqu'à 17 h. 25 et ne reprendra son volume initial qu'à 17 h. 45, soit une heure après l'injection de morphine.

16 h. 55. — THÉOPHYLLINE : 5 cc. 5 d'une solution à 1,9 %, soit 4 mg. par kg. Fléchissement lent de la pression artérielle. Le rein reste bloqué en constriction.

17 h. 10. — La rate se dilate lentement, suivant exactement la courbe de la pression artérielle qui remonte.

Le rein reste bloqué.

17 h. 25. — Rein toujours contracté à l'extrême, mais le style commence à se débloquer et ondule selon les cycles respiratoires.

17 h. 45. — Le rein récupère son volume normal. Le débit urinaire reprend à 0,1 puis 0,2 et 0,6.

18 h. 30. — THÉOPHYLLINE, seconde injection à la même dose que la première, 4 mg. par kg. ; le rein se dilate fortement. La rate se contracte légèrement, parallèlement au fléchissement tensionnel.

La diurèse atteint 1 cc. 5 dans les 5 minutes suivantes, puis retombe aussitôt à 0,8 et 0,6.

19 h. — MORPHINE : 1 mg. par kg., aucun effet sur le volume du rein un quart d'heure après, hématurie spontanée.

19 h. 20. — NEPTAL : injection de 1 cc. 3 d'une solution à 9,2 %, soit 1/2 cg. par kg. Le rein se contracte fortement pendant 5 minutes. 10 minutes après, le débit urinaire tombe à 0, anurie complète pendant 15 minutes.

19 h. 50. — La constriction rénale cesse. La diurèse reprend à 0,4 puis 0,6. Elle atteint son maximum à 0,8 cc., 36 minutes après l'injection de neptal.

RÉSUMÉ : Une injection de 1 mg. 5 par kg. de morphine est suivie d'une contraction énergique du rein et de la rate, ainsi que d'une chute de la pression artérielle et d'une anurie qui durera plus d'une heure. Le rein se contracte indépendamment de la rate.

Alors que la contraction de la rate suit fidèlement l'hypotension, celle du rein la précède de 30 secondes et se plonge plus d'une demi-heure après le retour à la normale de la rate et de la pression.

La théophylline reste sans effet sur le rein contracté sous

l'influence de la morphine, elle ne produit qu'une diurèse minime sur le rein revenu à son volume normal.

Le neptal, injecté 20 minutes après une faible dose de morphine, n'ayant modifié ni le volume rénal, ni la diurèse spontanée, accroit à peine le volume urinaire.

Une hématurie se manifeste spontanément, 15 minutes après injection d'une faible dose de morphine, un mg. par kg.

On peut objecter que, en l'absence d'injections de contrôle prouvant que ce chien étant capable de réagir aux diurétiques, l'effet inhibiteur de la morphine reste contestable.

Chien L. — Morphine. — Vasomoteurs rénaux paralysés.

6 octobre 1936.

Femelle de 19,600 kg.

Sonde en gomme dans l'uretère droit.

La diurèse spontanée s'établit à 0 cc. 5 par 5 minutes.

1° On injecte pour paralyser les vasomoteurs rénaux un SYMPATHICOLYTIQUE : diméthylaminoéthylbenzodioxan (883 Fourneau), 1 cg. par kg.

2° On vérifie que le rein est paralysé par injection d'OCTANOL (0 cc. 5 par kg. de solution saturée à 1 p. 500 dans alcool à 33°) et d'ADRÉNALINE (2 cc. d'une solution à 1/100.000). L'effet de l'adrénaline est inversé : hypotension légère, aucune action rénale.

3° MORPHINE : 1 mg. par kg. : aucun effet sur le volume du rein, ni sur la pression artérielle. Le débit urinaire se maintient toujours au même niveau, 0,5 cc.

4° Seconde injection de MORPHINE, à la même dose. Mêmes effets nuls.

5° On contrôle que le rein reste encore paralysé par une dernière injection d'adrénaline (5 cc. de solution à 1/100.000): hypotension franche de 4 cm., aucune modification du volume rénal.

RÉSUMÉ : Le rein physiologiquement énervé par un sympathicolytique dont l'efficacité a été contrôlée, ne s'est pas contracté sous l'effet de la morphine. La diurèse n'a nullement diminué.

Il convient de noter que la morphine n'a été éprouvée qu'à une dose minime (1 mg. par kg.).

Chien M. — Morphine. — Théophylline.
Enervation sino-carotidienne.

13 octobre 1936.

Mâle de 22 kg.

Sonde en gomme dans l'uretère droit.

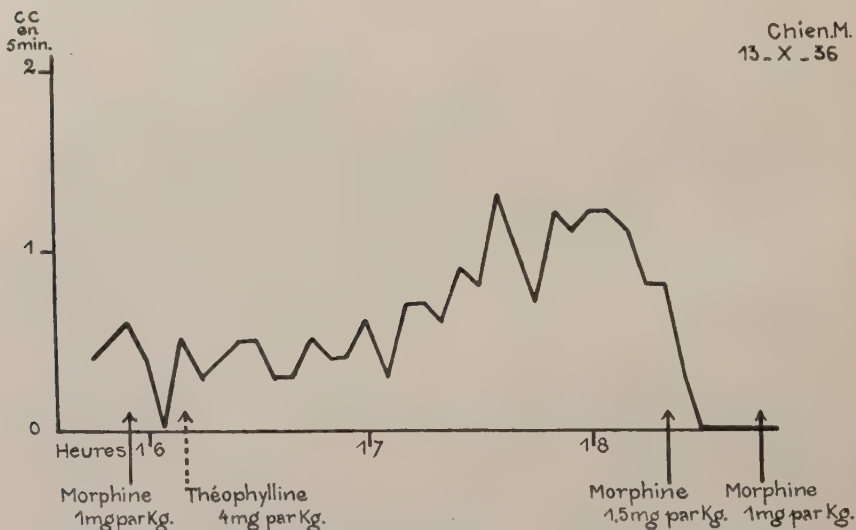
Oncographie rénale gauche.

Tension artérielle initiale 14-12.

15 h. 40 à 15 h. 55. — Le débit urinaire s'établit entre 0,4 et 0,6.

15 h. 55. — MORPHINE : 1 mg. par kg., dose injectée en 15 secondes. Le rein se contracte aussitôt pour une durée de 5 minutes. Hypotension contemporaine. Chute de la diurèse à 0,4 puis 0. Anurie complète pendant 5 minutes.

16 h. 05. — Le rein regagne son volume initial. Le débit urinaire reprend.



16 h. 10. — THÉOPHYLLINE : 4 mg. par kg. Fléchissement tensionnel de courte durée, 30 secondes. Le rein se contracte d'abord puis se dilate progressivement. Le volume urinaire des 5 minutes reste : 0,2, 0,4, 0,5, 0,3, 0,3.

16 h. 45. — THÉOPHYLLINE : seconde dose identique à la précédente 4 mg. par kg. Aucun effet sur le rein. Fléchissement tensionnel analogue au précédent. Le débit urinaire tout d'abord ne varie pas pendant le premier quart d'heure. Il s'accroît très lentement ensuite pour atteindre 1,3 à 17 h. 35, soit 50 minutes après l'injection de théophylline.

17 h. 35 à 18 h. 05. — Enervation de la zone sino-carotidienne

par M. Paris, selon la technique habituelle fixée par Dautrebande, Gautrelet (arrachement des filets nerveux et badigeonnage du tronc artériel au phénol). Section des deux vagues. La pression artérielle s'élève progressivement jusqu'à 17 cm. Le rein se dilate. Le cœur s'accélère.

18 h. 20. — Hématurie spontanée.

18 h. 23. — MORPHINE (chlorhydrate) : 1,5 mg. par kg., dose injectée en 35 secondes. La courbe d'oncographie fléchit à peine.

Une chute tensionnelle brutale de 17 cm. à 7 cm. se produit, mais très retardée, débutant seulement 50 secondes après la fin de l'injection. Elle persistera jusqu'à la fin de la séance.

Le débit urinaire tombe à 0,4 puis 0. L'anurie reste définitive.

18 h. 45. — MORPHINE : 1 mg. par kg., en 16 secondes. Le volume du rein ne se modifie pas ; il diminue à peine au moment où la pression s'abaisse. La pression artérielle, déjà basse, diminue encore de 1 cm.

19 h. — ADRÉNALINE : 5 cc. de solution à 1/100.000 afin de contrôler la désinuation.

Le rein se dilate franchement, la pression artérielle remonte à peine.

19 h. 05. — Formol.

RÉSUMÉ : La morphine à la dose de 1 mg. a produit :

1° Une constriction rénale parallèle à une chute tensionnelle ;

2° Une anurie transitoire.

— La théophylline, injectée 10 minutes après, à une dose qui, habituellement, donne une grande polyurie immédiate, n'a accru le débit urinaire que très lentement, en 50 minutes, pour n'atteindre au maximum qu'un volume modéré.

— Après énervation de la zone sino-carotidienne, certifiée par l'hypertension, la tachycardie, la dilatation rénale et l'inversion des effets de l'adrénaline sur le rein, la morphine a déterminé :

1° Une constriction rénale à peine sensible, nullement comparable à celle produite, au début de la séance par des doses moindres (1 mg. au lieu de 1,5 par kg.).

2° Une hypotension brutale et définitive sans doute parce que non corrigée par le mécanisme régulateur détruit.

3° Une anurie définitive.

Chien N. — *Morphine (phénylpropionate et chlorhydrate).
Théophylline.*

26 janvier 1937.

Mâle de 19,500 kg.

Oncographe sur la rate et le rein gauche.

Sonde dans l'uretère droit.

Pression artérielle initiale 10 1/2-9 1/2.

Débit urinaire établi d'emblée à 0,5 cc. par 5 minutes.

15 h. 50. — MORPHINE PP (PHÉNYL PROPIONATE) : 2 mg. par kg. injectés lentement dans la saphène, en 20 secondes.

Avant la fin de l'injection (16 secondes), la rate se contracte violemment, bloquant le style de l'oncographe pour une durée de une demi-heure environ.

Le volume du rein se modifie à peine, tendant plutôt à augmenter.

La pression fléchit à peine.

Le débit urinaire atteint 0,6 cc. au cours des 5 minutes suivantes et revient ensuite à 0,5.

16 h. 05. — La rate reprend son volume initial. Le débit urinaire se maintient à 0,4.

16 h. 15. — MORPHINE (CHLORHYDRATE) : 2 mg. par kg. injectés en 20 secondes. La rate, dilatée d'abord, ne se réduit que secondairement, 20 minutes après la fin de l'injection.

Le rein se contracte légèrement, cette constriction se prolonge durant 5 minutes.

Le volume urinaire tombe à 0,2, puis 0,1, reprenant ensuite, mais sans dépasser 0,3.

17 h. 05. — MORPHINE (CHLORHYDRATE) : 3 mg. par kg. injectés en 45 secondes. La rate diminue à peine.

Le volume du rein, le niveau de la pression artérielle ne se modifient nullement.

La diurèse tombe à 0,1, puis se tarit pendant 10 minutes.

17 h. 30. — THÉOPHYLLINE : 4 mg. par kg. La pression artérielle fléchit à peine ; le rein tend à se dilater.

Le débit urinaire reste inférieur à 0,1 par 5 minutes, atteignant une seule fois 0,3 à 17 h. 50.

18 h. 10. — Introduction de 750 cc. d'eau par sonde gastrique.

Désormais la sécrétion urinaire va se tarir définitivement et la pression artérielle s'effondre peu à peu.

18 h. 25. — Pression artérielle à 7-5.

18 h. 40. — THÉOPHYLLINE : 8 mg. par kg. L'anurie n'est pas rompue.

18 h. 50. — Pression artérielle à 3 cm.

Une injection d'adrénaline (1 mg.) ne contracte que faiblement le rein et relève la pression à 10-9.

L'anurie est complète.

19 h. — Formol.

RÉSUMÉ : Sur ce chien furent comparés les effets du phénylpropionate et du chlorhydrate de morphine.

— 1° Le rein n'a pas réagi, même à des doses relativement fortes, par la constriction brutale habituelle. Il a néanmoins diminué nettement avec le chlorhydrate alors qu'il avait plutôt tendu à se dilater avec le phényl-propionate.

De même, la pression artérielle n'a subi aucun fléchissement immédiat à la suite des injections.

— 2° La rate s'est contractée comme à l'accoutumée : exemple de constriction indépendante à la rate et au rein.

Avec le chlorhydrate, la réduction du volume splénique fut précédée d'une dilatation et débuta plus tardivement qu'avec le phénylpropionate (40 secondes au lieu de 16 secondes après le début de l'injection).

Il est surtout à noter qu'aux injections successives, la rate a réagi de moins en moins franchement.

— 3° L'oligurie immédiate fut à peine ébauchée, parallèle à la constriction rénale. Nulle à la suite du phénylpropionate, elle ne se produisit nettement que sous l'influence du chlorhydrate. Les deux sels sont donc apparus, ici, divergents dans leur action sur la diurèse.

— 4° Bien qu'aucun effet immédiat n'ait suivi précisément chacune des injections, en définitive, les doses répétées de morphine instituèrent un effondrement tensionnel progressif, avec anurie durable qui résiste à la théophylline et à l'injection d'eau.

Chien O. — *Morphine (chlorhydrate et phénylpropionate).*
Enervation sino-carotidienne.

2 février 1937.

Mâle de 24,500 kg.

Oncographe sur le rein gauche.

Sonde dans l'uretère droit.

Tension artérielle initiale 13-11.

Débit urinaire établi entre 1,1 et 1,4 cc. par 5 minutes.

16 h. — MORPHINE (CHLORHYDRATE) : 1 mg. par kg. injecté en 25 minutes.

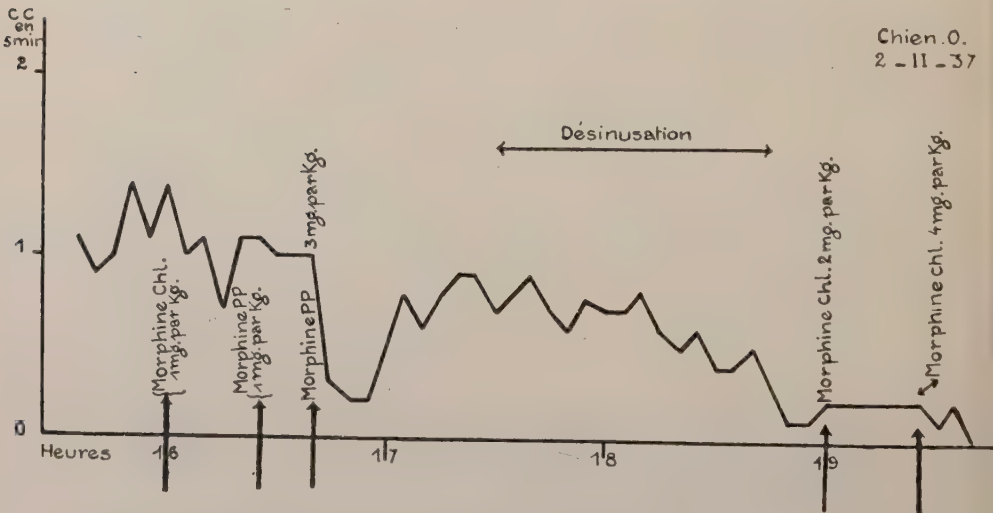
Le rein se contracte 25 secondes après la fin de l'injection.

La constriction modérée dure une minute environ.

La pression s'abaisse à 12 1/2-10 1/2.

Le débit urinaire reste au-dessous de 1 cc.

16 h. 25. — MORPHINE (PP.) : 1 mg. injecté en 17 secondes. Après une apnée de quelques secondes, la respiration reprend selon un rythme couplé.



Le volume du rein ne subit aucun changement.

La pression artérielle fléchit à peine.

La diurèse se maintient à 1 cc.

16 h. 40. — MORPHINE (PP.) : 3 mg. par kg., injectés en 35 secondes. La phase d'apnée dépasse 30 secondes.

Le rein se contracte lentement, sans bloquer le style sur la monture du tambour.

La pression artérielle tombe à 6-4 1/2, tandis que l'indice se réduit et que le cœur s'accélère.

En 5 minutes, le volume du rein et le niveau tensionnel reviennent à l'état initial.

Le volume urinaire des 5 minutes tombe de 1 cc. à 0,3, 0,2, 0,2 puis se relève à 0,5 et 0,8 (17 h. 05).

17 h. 35. — Destruction au bistouri des filets nerveux sino-carotidiens. Le débit urinaire se restreint progressivement à mesure que se complète cette énévation.

18 h. 40. — Fin de la désinuation. Badigeonnage au phénol de la bifurcation carotidienne. Section des deux vagues.

La pression artérielle s'élève à 14, puis 17 1/2. Tachycardie avec petit indice.

La diurèse tombe à 0,1 cc. par 5 minutes.

19 h. — MORPHINE (CHLORHYDRATE) : 2 mg. par kg. injectés en 30 secondes. Les traces de l'oncographe et du manomètre n'inscrivent pas la plus minime variation.

Le volume urinaire se maintient régulièrement à 0,2.

19 h. 20. — MORPHINE (CHLORHYDRATE) : 4 mg. par kg. injectés en 40 secondes. Les mouvements respiratoires sont suspendus pendant 20 secondes, puis reprennent normalement.

Le volume du rein ne se modifie nullement ; aucune tendance à la constriction, même ébauchée, ne s'inscrit.

La pression artérielle baisse progressivement jusqu'à 11-10 1/2.

La sécrétion urinaire se maintient d'abord à 0,1-0,2, puis se tarit complètement (19 h. 35).

19 h. 35. — OCTANOL : 1 cc. par kg. d'une solution saturée à 1 p. 500 dans l'alcool à 33°.

La pression artérielle s'effondre (1 cm.). Réduction rénale manifestement passive subordonnée à l'hypotension.

Bradycardie extrême, terminale.

19 h. 40. — Formol.

RÉSUMÉ : 1° Chez ce chien robuste, dont le débit urinaire spontané était anormalement abondant, la morphine a produit des effets modérés.

A des doses de 1 mg. par kg., le phénylpropionate n'a pas modifié le volume du rein, tandis que le chlorhydrate avait produit une constriction nette, longue de 1 minute.

2° A la dose de 3 mg. par kg., le phénylpropionate a réduit franchement le volume du rein et diminué la sécrétion urinaire ; il n'a toutefois pas donné le blocage brutal et l'anurie durable qui suivent habituellement l'injection de doses équivalentes de chlorhydrate.

3° Après destruction des filets sensibles sino-carotidiens et vagotomie double, le rein et la pression artérielle n'ont

pas ébauché la moindre réponse à l'injection de 2 mg. et 4 mg. par kg. de morphine (chlorhydrate), c'est-à-dire à des doses qui produisent d'habitude des effets brutaux.

Résultats expérimentaux

Ces expériences, en nombre bien modeste, suffisent à démontrer que la morphine agit sur le volume du rein et sur le débit urinaire de manière flagrante.

Cette action est grossière pour des doses qui certes, comparées à celles de la thérapeutique humaine, apparaissent massives, mais qui, en regard de celles maniées habituellement par les expérimentateurs, restent minimales. Sans parler des vingt centigrammes par kg. que certains (LEVINS-TEIN) injectaient par voie hypodermique, nous avons été surpris, en nos premiers essais, par les effets brutaux que produisent des doses indiquées généralement comme faibles, même par voie veineuse. Par exemple, GUINARD [49] (II^e partie, chapitre 3) écrit que « pour se placer dans les conditions de l'hypodermie, il faut introduire le médicament très lentement, à *doses faibles* (un centigramme par kg.) très progressivement renforcées ».

Or les expériences ci-dessus relatées montrent que *deux milligrammes par kg.* suffisent à produire des effets complets.

Albuminurie et hématurie.

Dans deux cas (chiens E et H), les urines recueillies à la suite de l'introduction de morphine, contenaient de l'albumine, à un taux de l'ordre de 0,30 par litre. Une seule fois (chien K) nous avons vu survenir, après morphine, une hématurie spontanée.

De tels faits isolés, chez des animaux ayant reçu plusieurs médicaments à effet brutal sur le rein, sont peu démonstratifs.

Action sur le volume du rein.

La morphine à dose suffisante, tend à réduire le volume du rein. Il est déjà intéressant d'opposer cet effet à l'action nulle de l'oxydimorphine, établie par CAHEN [19] : toute la morphine n'est donc pas transformée en ce dérivé, comme l'avait avancé MARMÉ.

Certains cas, tels que celui du chien B, où la morphine bloque la respiration, pourraient laisser supposer que la constriction rénale résulte d'un artefact, simulée par la pression du diaphragme sur l'oncographe incarcéré dans la loge rénale. On contrôle aisément qu'elle ne dépend pas en réalité des mouvements respiratoires.

CARACTÈRES DE LA CONSTRICTION RÉNALE : Quand elle est nette, la réduction de volume du rein débute presque immédiatement après l'introduction de la morphine : le délai varie de 6 secondes (chien A) à 38 secondes (chien G) d'autant plus court que la dose est plus forte.

Elle est violente, bloquant le style de l'oncographe contre la monture, même à doses faibles (1 mg. par kg. pour le chien H). Elle peut se prolonger longtemps jusqu'à 40 minutes et plus (chien A).

Mais souvent cette constriction rénale apparaît inconstante et variable :

— *Inconstante* d'un animal à l'autre (chien N), et aussi chez un même animal, par exemple chez le chien H.

— *Variable*, en ce sens qu'elle peut être précédée d'une courte phase de dilatation (chiens C et G), cet effet semble réservé aux faibles doses pour lesquelles le rein ne se contracte qu'après un assez long délai : on saisirait là une action diphasique que GUINARD signalait déjà pour les effets nerveux et circulatoires.

Dans un seul cas (chien F), le rein s'est dilaté, à deux reprises, de manière durable, sous l'influence de la morphine. Il se trouvait alors contracté à la suite de Neptal ; la morphine aurait donc effacé, dans ce cas, l'effet constricteur du Neptal.

RAPPORTS DE LA CONSTRICTION RÉNALE AVEC LES VARIATIONS DE PRESSION ARTÉRIELLE. — Ils sont intéressants à discuter pour en préciser le mécanisme. La morphine abaisse franchement la pression artérielle. La question est de savoir si la réduction du rein traduit seulement cette dépression mécanique en une sorte de dégonflage ; si elle manifeste au contraire une action directe et autonome de la morphine sur l'organe ; si, en un mot, le phénomène est actif ou passif.

Il suffit de confronter les courbes d'oncographie et de pression pour voir que la contraction du rein n'est pas seulement passive, subordonnée au fléchissement tensionnel.

Certes, on trouve des tracés où les deux courbes apparaissent contemporaines et parallèles dans leur chute (Chiens C, E, G, M). Mais il en est d'autres :

Souvent constriction et hypotension débutent ensemble mais n'évoluent pas parallèlement, par exemple le volume du rein touche à son minimum et commence déjà à reprendre son état antérieur alors que la pression s'est à peine abaissée et continue de décroître (chiens B et G), et inversement (chien E).

— Parfois même le rein se contracte en l'absence de tout effet hypotenseur (chien H).

— Plus démonstratifs sont les cas, nullement exceptionnels, où la constriction rénale précède nettement, de plusieurs secondes, le premier fléchissement de la pression (chiens A, H, J).

Un autre argument, prouvant bien que le volume du rein sous l'influence de la morphine n'est pas réglé uniquement par l'hydraulique circulatoire, ressort de l'examen de la rate (chiens K et N). En effet, le rein n'est pas le seul organe dont le volume soit modifié par la morphine. La rate se contracte également : cette réduction splénique est lente à se déclencher (50 secondes) et à s'établir, régulière et progressive, rappelant aussi la forme habituelle de la contraction des muscles lisses ; chez le chien K, sa courbe est restée parfaitement parallèle, aussi bien dans sa chute que dans son rétablissement. A la courbe de pression, tandis que l'on-

cographe rénal inscrivait, de son côté, un tracé manifestement indépendant du précédent : chute précoce (20 secondes) et rapide, précédant de plus de 30 secondes celle du splénographe ; chute vite corrigée, en quelques minutes, alors que celle du volume splénique et de la pression artérielle se prolongeait sur près d'une heure.

Des tracés ainsi dissociés, analogues à ceux obtenus avec l'ergotamine (1 mg. 5 pour un chien de 12 kg.) par BARIÉTY et Mlle KOHLER [10] au cours de leurs recherches d'un haut intérêt général sur les *asinergeries circulatoires*, indiquent, selon la conclusion de ces auteurs, « une action particulière du médicament sur chaque organe, action qui s'exerce contre les lois hydrauliques de la circulation générale et dont l'explication doit être cherchée selon les cas, par intervention sur la musculature des vaisseaux, sur les fibres lisses contenues dans certains organes (rate) ou par voie réflexe ».

Ces faits qui conduisent à admettre une action constrictive directe ou réflexe de la morphine sur le rein peuvent étonner. En effet, depuis les premières recherches de TROUSSEAU et BONNET, PICARD et REBATEL... entre autres, l'opium et ses dérivés sont tenus pour vaso-dilatateurs (il agit à la face, dit GUBLER, à la manière de la section du sympathique cervical) et de façon plus générale, on est porté à croire que les hypotenseurs agissent en vasodilatateurs.

En fait, de tels exemples de constriction rénale concomitante à une chute tensionnelle ont déjà été observés et discutés à maintes occasions, au cours d'études sur : adénosine (MARCOU) ; venin de serpent (GAUTRELET, HALPERN, Mlle CORTEGGIANI) ; choc anaphylactique (PASTEUR VALLERY-RADOT) ; choc peptonique (GOVAERTS) ; corps tensio-négatifs (CLERC, STERNE, PARIS, DELAMARE) ; alcaloïdes du Peyolt, mescaline (CLERC et PARIS) ; amines à fonction éther-oxyde phénolique (LÉVY et DITZ) ; ergotamine (BARIÉTY et Mlle KOHLER), sels de calcium (BRULL).

La morphine apporte donc seulement un exemple de plus

de ces *anisergies circulatoires* maintenant bien connues, sur lesquelles M. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et CACHERA [128] ont attiré l'attention et qui prouvent que les produits cités agissent moins par des effets globaux et univoques que par une sorte de balancement entre divers territoires.

De tels réflexes de constriction rénale sont banaux, beaucoup plus communs que ceux de dilatation. Ils se trouvent détaillés dans le travail récent de J. HAMBURGER sur l'innervation rénale. Les voies en sont bien connues. Les nerfs vaso-constricteurs naissent d'un centre bulbaire situé sur le plancher du IV^e ventricule à l'apex de l'ala cinerea ; ils cheminent dans la partie toute profonde du cordon latéral, puis sortent par les X^e, XI^e et XII^e racines thoraciques antérieures pour emprunter le trajet des nerfs grand et petit splanchniques jusqu'au pédicule rénal. Le réflexe vaso-constricteur peut être suscité par l'excitation centripète de presque tous les nerfs sensibles de l'organisme, au premier chef ceux des zones cardio-aortique et sino-carotidienne.

Il est intéressant, en tout état de cause, de rechercher si l'effet constricteur de la morphine sur le rein persiste après énervation sino-carotidienne. Les deux expériences que nous avons pu réaliser jusqu'ici à ce sujet (chiens M et O) semblent prouver que quand tout le système des nerfs dépresseurs (nerfs sino-carotidiens de Hehring et nerfs cardio-aortiques tributaires du vague) est détruit, le rein ne se contracte plus ou à peine, sous l'influence de la morphine, tandis que la pression artérielle peut s'effondrer encore de manière définitive. Un tel résultat demande à être confirmé.

Dans cette constriction rénale, il serait séduisant de trouver une réaction de défense contre l'hypotension (ou la tendance dépressive) : des expériences dues à MALMÉJAC [85] ont établi en effet que, par le jeu des vasomoteurs rénaux, les nerfs dépresseurs contrôlent la diurèse et règlent ainsi la pression artérielle par l'intermédiaire de la masse sanguine.

Action sur le débit urinaire.

La morphine inhibe la diurèse.

Cet effet apparaît constant pour des doses, 50 à 100 fois moindres que la dose minima mortelle (0,115 à 0,135 g. par voie veineuse selon CAHEN). Il est immédiat, produit en quelques secondes, dans le même délai que la constriction rénale.

Il est d'autant plus marqué que la dose de morphine injectée est plus forte ; nos diverses expériences nous ont conduit à admettre le schéma suivant :

— 1 mg. par kg. = oligurie discrète ne dépassant pas quelques minutes ;

— 2 mg. par kg. = anurie temporaire de l'ordre de 20 minutes ;

— 3 mg. par kg. = anurie définitive, ou tout au moins prolongée sur plusieurs heures.

Cette anurie morphinique ne cède pas aux diurétiques puriques (allylthéobromine, théophylline). L'ouabaïne peut la vaincre, mais pour quelques secondes seulement, en des crochets proportionnels à la dose injectée (chien C).

Au décours de cette anurie, le fonctionnement rénal semble souvent parfaitement normal (chiens J et K).

ACTION SUR LA DIURÈSE MÉDICAMENTEUSE: 1° Injectée après le produit diurétique, en pleine polyurie, la morphine réduit le débit à un volume aussi faible et pendant un temps aussi long que si elle était seule en jeu : par exemple une dose de 1 mg. 5 par kg. produira une anurie absolue pendant 20 minutes, chez un chien dont le volume urinaire en 5 minutes dépasse 8 cc. (chien H).

Les substances diurétiques n'atténuent ni n'abrègent l'oligurie morphinique.

A de tels résultats on peut toujours objecter : rien ne prouve que l'arrêt de la polyurie n'est pas spontané, marquant le terme de l'action diurétique ; rien ne prouve que l'anurie consécutive n'est pas une simple réaction secondaire à la débâcle précédente.

Nous doutions de pouvoir jamais affranchir nos expériences de cette objection et de réussir jamais à démontrer que l'action diurétique est bien inhibée et non épuisée : la preuve inespérée nous en fut apportée chez le chien H par la seconde débâcle polyurique qui, après la phase d'anurie morphinique, reprit spontanément au niveau même où elle avait été interrompue et s'acheva intégralement selon l'allure habituelle.

Des faits aussi démonstratifs ne peuvent évidemment pas être reproduits à volonté. Mais un seul, bien observé, suffit nous semble-t-il à établir que tout se passe comme si la vertu diurétique, dans le temps qu'elle est contrariée par la morphine, se mettait en réserve.

En ce sens la morphine entretient et prolonge le pouvoir diurétique qu'elle paralyse.

2° Injectée avant la substance diurétique, la morphine donne des résultats plus délicats encore à interpréter. En effet, on ne peut apprécier les modifications apportées par la morphine que dans la mesure où l'action normale du médicament a été éprouvée, chez l'animal en expérience, par des contrôles préalables.

Mais, si l'on injecte une première dose efficace du produit diurétique avant de répéter une dose identique sous l'influence de la morphine, une nouvelle objection surgit : rien ne prouve que l'action ne s'épuise pas à des doses successives ; rien ne prouve qu'un même animal au cours d'une même séance, reste en état, après une première débâcle polyurique, d'en fournir une seconde identique. Quant aux contrôles effectués sur d'autres chiens, ils ne peuvent jamais fournir qu'une impression d'ensemble.

Ce nonobstant, quelques cas restent, qui permettent de conclure.

Voici les faits qui, d'après les expériences précédentes, nous semblent acquis :

a) Sur un rein rendu anurique par la morphine, les corps puriques (théophylline et allyl-théobromine) ne produisent aucun effet diurétique, immédiat ou retardé (chien A et C).

L'ouabaïne garde le pouvoir de rompre l'anurie, mais pour quelques instants seulement (chien C).

b) A la suite de l'anurie morphinique, quand le débit urinaire a spontanément repris, le rein redevient capable de répondre aux diurétiques (ouabaïne, théobromine, neptal). Mais les polyuries ainsi obtenues apparaissent, même en l'absence de tout contrôle, moins abondantes qu'à l'accoutumée (chien E, K et M).

c) Les doses faibles de morphine (1 mg. par kg.) laissent parfois se produire de grandes débâcles polyuriques, sous l'effet du neptal en particulier (chien H). On peut même noter que dans quelques cas le Neptal, injecté après la morphine, ne détermine pas la première et courte phase habituelle de contraction rénale accompagnée d'anurie.

d) Qu'elle soit restreinte ou non, la polyurie médicamenteuse sous l'influence de la morphine apparaît retardée (chien M). Ce retard se manifeste surtout pour les diurétiques mercuriels qui n'agissent normalement qu'après un délai assez long, de 20 minutes environ : ce délai passe à 40 minutes par exemple, après la morphine. Il est curieux de constater que ce retard dure à peu près autant que l'oligurie provoquée par la morphine quand elle est injectée en pleine polyurie.

CONCLUSIONS : La morphine, sous forme de chlorhydrate semble inhiber, ou tout au moins retarder l'effet des corps puriques et mercuriels.

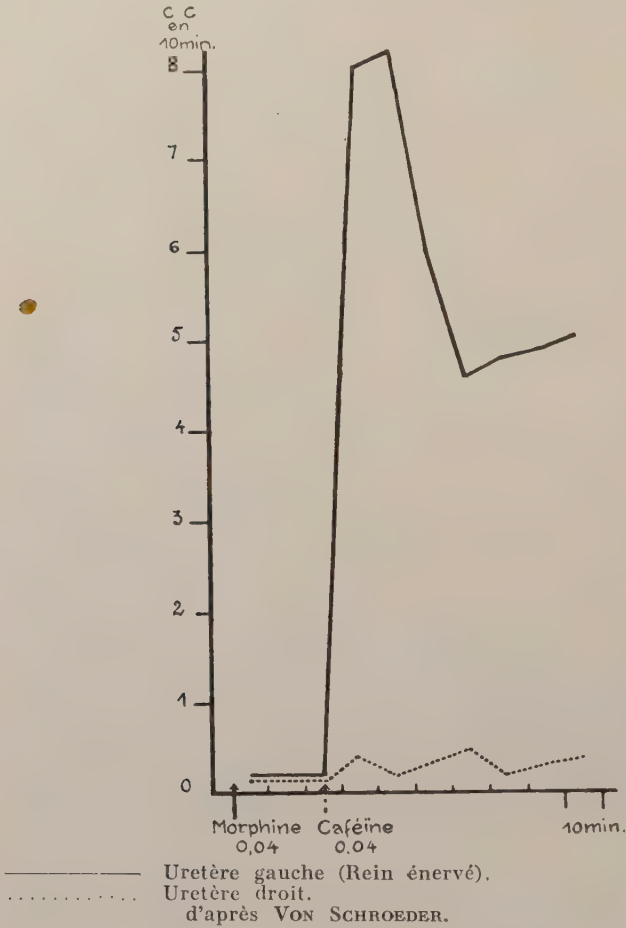
Autant qu'on en puisse juger, un rein qui a subi l'influence de la morphine fournit un débit urinaire réduit, souvent pour très longtemps (plusieurs heures).

Comparaison avec les travaux antérieurs

Nos résultats s'accordent entièrement avec ceux de certains auteurs qui ont étudié l'influence de la morphine sur le débit urinaire lui-même. Nous rapportons ci-dessous, la technique et les conclusions des travaux les plus remarquables :

Expériences de Von Schroeder (1886).

Dans une étude de cet auteur consacrée à l'action diurétique de la caféine, on trouve quelques protocoles (n^{os} 13, 14, 15, 16) qui démontrent que, chez le lapin :



1° La morphine préalablement injectée, sans tarir complètement le débit urinaire, réduit l'effet diurétique de la caféine.

2° La morphine ne s'oppose pas à la polyurie caféinique quand le rein est énérvé. Voici un de ces beaux exemples où le débit du rein droit normal et celui du rein gauche énérvé ont été comparés (109, p. 50).

— Expérience n° 14. Lapin mâle de 2.000 gr. Rein gauche énérvé. Injection de quatre centigrammes de morphine dans la veine jugulaire ; puis de quatre centigrammes de caféine par la même voie.

Temps	Urètre droit	Urètre gauche
3 à 3 h. 25 (caféine)	0,2061	0,4565
3 h. 28 à 3 h. 38	0,3680	8,2595
3 h. 39 à 3 h. 48	0,2300	8,3240
3 h. 49 à 3 h. 58	0,3365	6,4536
3 h. 59 à 4 h. 10	0,4453	4,9389
4 h. 09 à 4 h. 19	0,2457	5,3900
4 h. 19 à 4 h. 29	0,2525	5,5193
4 h. 29 à 4 h. 34	0,1600	2,8210

Les courbes dessinées en rapportant tous ces débits à des périodes de 10 minutes, illustrent mieux ces résultats.

Expériences de Stehle et Bourne (1928).

Ces auteurs ont créé chez des chiens des fistules vésicales en incisant la paroi abdominale et la vessie, puis en suturant les lèvres de l'incision vésicale à celles de l'incision pariétale. Ils ont étudié l'élimination de l'eau, de l'urée des chlorures, sous l'influence de la morphine seule ou associée à l'éther anesthésique.

La dose de morphine employée était fixée à 10 *milligrammes* de *sulfate* par kg.; la voie d'introduction n'est pas indiquée, vraisemblablement sous-cutanée.

La diurèse fut stimulée par l'ingestion d'eau et d'une solution d'urée.

Les conclusions sont que, sur la diurèse spontanée, la morphine ne produit aucun effet important.

Cependant si le débit initial est abondant, la morphine réduit notablement le volume urinaire ; le débit de l'urée et des chlorures n'est que peu restreint, si bien que la concentration de ces substances dans l'urine augmente.

Parmi les résultats publiés par Stehle et Bourne, on trouve des chiffres tels que ceux-ci :

	Avant morphine	Après morphine
Cc. sécrétés par minute	2,4	0,264
Débit urique par minute	11,7	10,3
Concentration uréique p. litre	0,487	3,90

Alors que éther et morphine séparément tarissent la sécrétion urinaire, l'éther précédé de morphine permet une meilleure diurèse que l'éther seul.

Ces auteurs signalent combien ces résultats sont difficiles à interpréter selon les vues des diverses théories sur le fonctionnement rénal, en particulier celle de la filtration-réabsorption.

Expériences de A. R. Fee (1928-29-30).

Cet auteur a étudié l'influence de la morphine sur la polyurie provoquée par ingestion d'eau.

Le débit urinaire était évalué au moyen d'une sonde urétérale sous aneshésie au chloroforme ou à l'éther. L'eau était introduite dans le tube digestif par une sonde poussée jusque dans le duodénum.

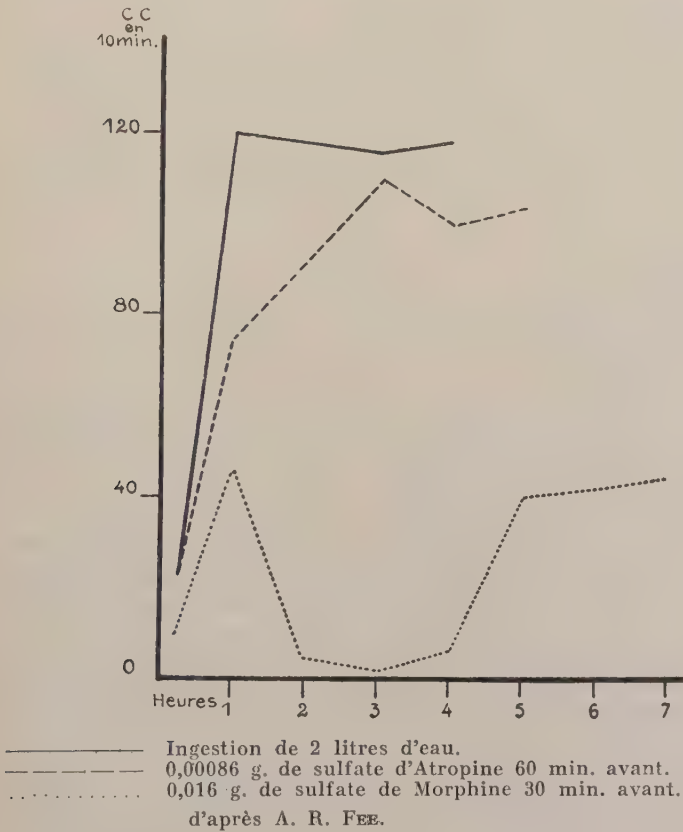
Normalement se produit, 20 à 30 minutes après, une polyurie abondante qui se prolonge plusieurs heures, jusqu'à ce que soit éliminé un volume d'urine égal au volume d'eau ingéré.

La morphine, sous forme de SULFATE, était injectée sous la peau, 30 minutes avant l'administration d'eau, à la dose totale de 16 *milligrammes*.

La polyurie provoquée est apparue, après la morphine, retardée, diminuée et écourtée, suivie d'une oligurie prolongée. Mais dans quelques cas, une seconde polyurie survint

spontanément, 4 heures plus tard. Nous ne pouvons nous empêcher de reproduire ici la courbe d'urines correspondant à un résultat qui s'accorde si parfaitement avec celui que nous avons eu la bonne fortune d'observer au cours d'une polyurie mercurielle.

FEE a repris ses premières expériences avant d'étudier l'effet de la décérébration sur la diurèse. Il a retrouvé que



l'injection préalable de 10 à 20 mg. d'acétate de morphine sous la peau, risque de fausser les résultats en inhibant la diurèse (pendant 6 heures dans certains cas). Il a ajouté que la morphine ne réduit pas le débit des chlorures.

Expériences de Speranskaja Stepanowa (1933).

Les recherches ont porté sur 9 chiens en tout ; certains animaux furent conservés pendant plusieurs semaines (expériences dites « chroniques »), les autres furent observés en une seule séance expérimentale (expérience dites « aiguës »).

1° Les expériences « chroniques » se sont bornées à vérifier et confirmer les résultats de Fee.

Pour recueillir les urines, l'auteur amenait à la peau la portion de vessie où débouchent les uretères ; parfois aussi une canule à estomac fut fixée sur la vessie.

Les doses de morphine, pour des chiens de 6 à 15 kg., ont varié de cinq milligrammes, à un centigramme, sous-cutanées.

Voici les résultats :

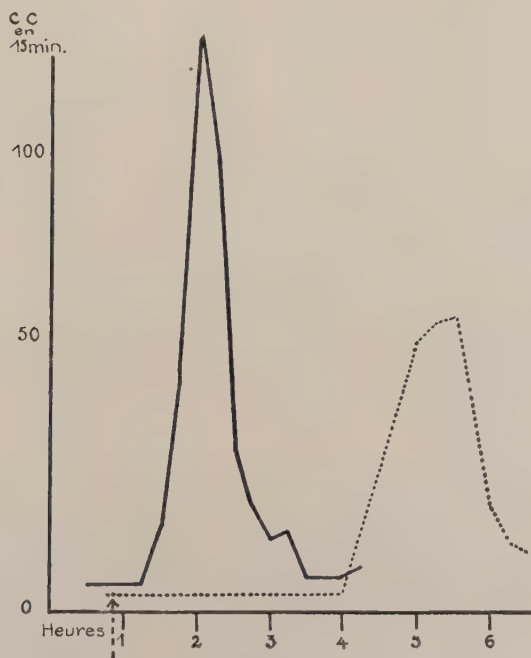
— Si la morphine est injectée 10 à 15 minutes avant, ou immédiatement après l'ingestion d'eau, la diurèse ne s'accroît qu'à peine.

— Si la morphine est injectée une heure après ingestion d'eau, la diurèse qui se trouve déjà accrue retombe aux mêmes chiffres qu'avant l'ingestion d'eau.

— Aussi bien la durée que l'intensité de l'effet antidiurétique de la morphine dépendent de la dose, mais plus encore de la sensibilité de l'animal : par exemple, sur un chien de 15 kg. un centigramme a déterminé une anurie de 4 heures, tandis que sur un autre chien, qui ne pesait que 6 kg., une dose égale a seulement réduit le débit urinaire, sans l'interrompre.

2° Les expériences « aiguës » portèrent sur des chiens anesthésiés au chloroforme ou à l'éther, munis de canules urétérales. La polyurie était obtenue par introduction de sérum physiologique dans l'intestin ou dans les veines : en fait, il est démontré (Epstein) que de telles injections intraveineuses n'accroissent guère la diurèse. La plupart des chiens reçurent, en plus, une substance diurétique, en particulier, de l'urée.

Après injection de morphine (1 cc. solution à 1 % chez un chien de 8 à 10 kg.) se produit une oligurie qui ne peut vaincre ni le sérum physiologique intraveineux, ni l'urée (qui pourtant auparavant avait donné une abondante polyurie).



400 cc. d'eau introduits dans l'intestin.

Exp. du 7-X-31.

..... Exp. du 12-X-31 après un cg. de Morphine.

d'après SPERANSKAJA-STEPANOWA.

Voici à titre d'exemple, un protocole résumant ces faits (Tableau 2) :

Chien. Poids 10 kg. Anesthésie à l'éther et au chloroforme.

Décérébration.

Canules dans les uretères et dans le duodénum (pour introduire le sérum).

Canule dans la veine fémorale.

Diurèse en 15 minutes			Remarques
Temps	Rein dt.	Rein gche	
4 h. 45	1	1	60 cc. d'eau dans intestin.
5 h.	1,5	3	
5 h. 15	3	4	
5 h. 30	4	4	10 cc. d'une solution urée à 20 % intravein.
5 h. 45	13	13,5	
6 h.	9	11	
6 h. 15	2,5	2,5	10 cc. solution d'urée 20 %, intraveineux.
6 h. 30	0	0	
6 h. 45	0	0	
7 h.	2	2	1 cc. morphine intrav. 1 %.
7 h. 15	0,5	0,5	
7 h. 30	0	0	
7 h. 45	0	0	
8 h.	0	0	

Nous reproduisons également la courbe n° I de cet auteur (page 179), indiquant la polyurie provoquée par introduction duodénale de 400 cc. d'eau avec et sans morphine préalable (un centigramme).

Mécanisme de l'anurie morphinique expérimentale

Nous devons, sur ce sujet, nous borner à envisager des hypothèses.

La diurèse aqueuse, comme toute élimination rénale, est réglée par trois ordres de conditions :

- 1° Conditions circulatoires ou mécaniques ;
- 2° Composition du sang circulant dans les glomérules ;
- 3° L'état fonctionnel sécrétoire de la cellule renale.

Nous inclinons à penser que la morphine ne diminue guère la valeur sécrétoire du parenchyme.

L'anurie immédiatement instituée, l'effet maximum d'emblée réalisé, le retour rapide au débit normal, l'allure du phénomène, laissent supposer qu'il n'est pas lié uniquement à une imprégnation toxique des éléments nobles du rein.

Tout porte au contraire à admettre que l'oligurie résulte d'une réduction du débit circulatoire dans les glomérules du fait de la vaso-constriction. La preuve cruciale en est que cette oligurie ne se produit plus quand le système sino-carotidien est détruit : de ce système, le rôle dans la régulation de la diurèse a été mis en évidence par MALMÉJAC [85].

Plus délicate à interpréter apparaît l'action de la morphine sur la zone sensible carotidienne. Le stimulus physiologique principal pour cette zone est d'ordre mécanique : la pression sanguine sur les parois mêmes du renflement carotidien. La constriction rénale avec oligurie répondrait en principe à une hypotension carotidienne. Mais il convient de répéter à ce propos que, sur les tracés, les variations de volume du rein n'apparaissent guère subordonnées à des variations tensionnelles. Faut-il donc envisager une action directe de la morphine sur le sinus par son contact même avec les parois artérielles ? On sait que le sinus est sensible à de tels stimuli d'ordre chimique (comme l'avait entrevu DE CASTRO, ce serait plus le corpuscule carotidien qui interviendrait dans ce jeu). VERCAUTEREN [126], en une technique rigoureuse, a repris l'étude de l'influence de divers produits chimiques sur les réflexes vaso-moteurs du sinus carotidien : l'injection intraveineuse de chloralosane, à raison de 8 à 10 cg. par kg., ne déprime pas ces réflexes et les intensifie même ; la morphine, ainsi que plusieurs dérivés barbituriques, les déprime. On pourrait donc supposer que la morphine, sans abaisser la pression sanguine, agit encore en réduisant la réponse du sinus à l'excitation mécanique permanente entretenue par la pression intracarotidienne (tonus dépresseur normal du sinus) : le sinus répondrait alors à la tension normale comme il répond d'habitude à un fléchissement tensionnel ; la diurèse se rédui-

rait comme elle le fait au cours des énérvations sino-carotidiennes (Malméjac).

De toute manière, il serait encore intéressant de préciser si la constriction rénale et l'anurie se prolongent exactement aussi longtemps que la morphine reste présente sous forme active dans le sang circulant. Dans le cas où ces effets s'effaceraient avant que soit épuisée une première dose de morphine, ne se reproduiront-ils pas sous l'influence d'une nouvelle injection ?

Sur de telles questions, seuls resteront de mise les aperçus hypothétiques tant que le problème de l'élimination de l'eau demeurera un des plus obscurs de la physiologie.

Ces variations pathogéniques donnent du moins à retenir que certaines oliguries sont peut-être dues à l'influence d'un agent chimique sur la zone sensible sino-carotidienne ; et que peut-être les méfaits de la morphine seront davantage à redouter chez les sujets à sinus hypoexcitables.

CHAPITRE II

EXPÉRIENCES SUR LE LAPIN

Chez le lapin, nous avons étudié les effets à longue échéance de la morphine (chlorhydrate) administrée sous la peau en séries ininterrompues prolongées sur plusieurs semaines (21 à 96 jours). Les doses quotidiennes injectées ont varié de un à trente milligrammes pour des animaux pesant de 1.800 à 2.300 gr.

Le lapin, très instable dans ses caractères biologiques, se prête mal aux recherches physiologiques. Nous avons très vite renoncé, en particulier, à suivre chez lui le débit urinaire. La nature des aliments fournis importe beaucoup, d'autant plus que cet animal ne boit guère ; par exemple, nous avons vu les urines se tarir et l'azotémie s'élever en certains jours d'été où nous n'avons pas pu nous procurer régulièrement de verdure fraîche (lapins n^{cs} 2 et 3).

Aussi, nous sommes-nous borné à étudier :

- l'albuminurie ;
- le poids ;
- l'azotémie ;
- les altérations anatomiques des reins (examens histologiques dus à l'obligeance de Mlle le Docteur GAUTHIER-VILLARS).

Le seul point délicat fut d'obtenir régulièrement le sang nécessaire aux dosages d'urée. La ponction à la lancette d'une veine de l'oreille donne issue à des gouttes plus ou moins pressées qui suffisent à condition de maintenir l'oreille en turgescence veineuse grâce à des frictions de xylol. Les

léguments ne résistent à ce traitement répété que si l'on prend soin de les enduire de vaseline après chaque friction irritante.

Des protocoles rapportés ci-dessus ressortent les résultats suivants :

1° La morphine, à des doses capables de paralyser le train postérieur, de cachectiser les animaux et de les tuer enfin, n'entraîne pas d'albuminurie ;

2° Ces mêmes doses n'élèvent pas régulièrement l'azotémie ; souvent même, lors des premières injections, le taux d'urée diminue sensiblement (lapins n°s 2 et 5) ;

3° Des injections quotidiennes, répétées pendant plusieurs mois, aboutissant à la mort, laissent le parenchyme rénal intact.

Lapine N° 2. — Un milligramme de morphine par jour pendant trois mois, puis trois centigrammes par jour pendant trois jours.

Dates	Poids	Azotémie	Morphine
1 ^{er} mai 1936	2.285	0,66	0.
5 —		0,38	0.
14 —	2.479	0,38	1 mg. par jour à dater du 9 mai.
25 —	2.450	0,30	
2 juin 1936	2.050	0,61	
8 —	2.050	0,76 (1)	
13 —	2.290	0,43	
23 —	2.450		
3 juillet 1936	2.410	0,51	
10 —	2.600	0,45	
16 —	2.540	0,47	
23 —	2.330	0,59	
30 —	2.400	0,30	
6 août 1936	2.400	0,42	3 cg. les 3, 4, 5 août.

Les urines, examinées chaque jour où il en fut émis, n'ont jamais contenu d'albumine.

Reins histologiquement normaux.

(1) Du 30 mai au 8 juin, le débit urinaire se réduisit à quelques gouttes par défaut de nourriture fraîche.

Lapin N° 3. — Un centigramme de morphine chaque jour pendant 35 jours.

Dates	Poids	Azotémie	Morphine
4 mai 1936	2.040	0,33	0.
6 —		0,47	0.
14 —	2.045	0,34	1 cg. par jour depuis le 9 mai.
25 —	1.834	0,32	
2 juin 1936	1.640	0,61	
8 —		0,57	
13 —	1.740		
19 —		0,42	
23 —	1.750		

Du 25 mai ou 8 juin, ce lapin privé de verdure devint oligurique et cachectisa. Il fut sacrifié le 23 juin.

Les urines ne continrent jamais d'albumine.

Reins pesant le droit 5 g. 4, le gauche 5 g. 6 ; histologiquement normaux.

Lapin N° 4. — Deux centigrammes de morphine chaque jour pendant 20 jours.

Dates	Poids	Azotémie	Morphine
23 juin 1936	1.850	0,32	0.
2 juillet 1936	2.020	0,33	2 cg. chaque jour à dater du 27 juin.
10 —	2.160	0,28	
16 —	1.945	0,33	

Le 13 juillet se constitue une paralysie du train postérieur.

Mort spontanée le 17 juillet.

Jamais d'albuminurie.

Reins histologiquement normaux.

Lapin N° 5. — Doses alternées de 1 et 2 centigrammes, soit en moyenne 1 centigramme et demi par jour pendant 28 jours.

Dates	Poids	Azotémie	Morphine
23 juillet 1936	2.280	0,43	0.
30 —	2.250	0,26	15 mg. en moyenne depuis le 24 juillet.
10 août 1936		0,44	
18 —		0,33	
31 —		0,70	

Sacrifié le 31 juillet.

Jamais d'albuminurie.

Reins : La surface du rein gauche porte un abcès aigu qui empiète largement sur le tissu adipeux péri-rénal. Au voisinage de cet abcès ce rein est scléreux, mais on ne peut pas tenir compte de ces lésions étant donné qu'il existe une suppuration spontanée.

(Plusieurs kystes de Coccidiose dans la rate.)

ESSAI SUR L'ACTION COMPARÉE DE DIVERS SELS DE MORPHINE

La plupart des résultats rapportés dans ce travail concernent la morphine administrée sous la forme la plus courante en France, le CHLORHYDRATE. Cependant on a pu voir que certaines études étrangères portent sur d'autres sels, et notamment le SULFATE (STEHLE et BOURNE, FEE) et l'ACÉTATE (FEE). Les faits observés ainsi concordent avec ceux que nous a donnés le chlorhydrate. Ces sels apparaissent donc à peu près équivalents. Mais il n'en est peut-être pas de même pour tous.

Le Professeur agrégé RÉGNIER et ses collaborateurs (Thèse de SZOLOSSI, 1936) [120] ont pu étendre à la morphine les résultats obtenus pour la cocaïne : ils ont montré que les caractéristiques pharmacodynamiques de ces bases, et au premier chef leur toxicité, varient avec l'acide auquel elles se trouvent combinées. Certains sels se comportent chacun différemment ; ils pénètrent, agissent et s'éliminent en des temps inégaux ; ils permettent même d'isoler dans certains cas quelque'une des vertus fondamentales de la base. Tels sont, pour la morphine, le GLUCONATE et le PHÉNYL-PROPIONATE. On est donc en droit de douter qu'ils aient sur la fonction rénale des effets comparables à ceux du chlorhydrate. C'est là une question dont l'intérêt pratique n'est pas à souligner. Sur l'instigation du Professeur agrégé MOREAU, nous en avons entrepris l'étude, qui n'est encore qu'ébauchée.

Le GLUCONATE est apparu, à ceux qui l'ont préparé et expérimenté, plus lent dans son action ; il se trouvait de ce fait

spécialement désigné pour les épreuves par voie sous-cutanée chez l'homme. Le PHÉNYL-PROPIONATE, agissant rapidement, fut choisi pour l'expérimentation par voie veineuse chez le chien. Les doses furent comptées en poids de chlorhydrate renfermant la même quantité de morphine-base. Ces produits furent obligeamment préparés et fournis par M. BRUNEAU.

Deux de nos observations (XV et XXII) concernent le GLUCONATE : dans l'observation XXII, sous l'influence de ce sel, le débit urinaire s'est trouvé plus abondant ; la constante d'Ambard n'a pas varié et le coefficient de Van Slyke n'a marqué qu'un minime déficit du fonctionnement rénal (30 % de la normale au lieu de 32 %) ; la filtration glomérulaire aurait diminué (21 cc. par minute au lieu de 31) d'après l'épreuve de Rehberg.

Deux de nos chiens (N et O) ont reçu du PHÉNYL-PROPIONATE comparativement à du chlorhydrate ; les deux sels ont produit, surtout chez le chien O, une constriction rénale et une oligurie de même allure ; mais il semble que les effets du phényl-propionate soient dans l'ensemble moins accusés pour des doses équivalentes en morphine.

Ces essais isolés n'autorisent encore aucune conclusion ; ils laissent entrevoir néanmoins que le GLUCONATE et le PHÉNYL-PROPIONATE de morphine n'ont pas, sur l'appareil rénal, une action radicalement différente de celle du chlorhydrate, mais peut-être plus discrète.

Leur étude mérite d'être poursuivie.

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Les résultats précédents concernant les effets de la morphine sur la fonction rénale suscitent pour l'usage thérapeutique plusieurs questions :

— Les risques autorisent-ils l'emploi de la morphine chez les cardiaques, par exemple à l'occasion d'un accident paroxystique ?

— Est-il permis de répéter les injections en cures prolongées, en cas de dyspnée nocturne persistante par exemple ?

— Dans quelles circonstances, chez quels malades, la morphine est-elle spécialement à éviter ?

— Quels moyens peuvent en prévenir ou corriger les méfaits ?

1° *Aux doses thérapeutiques* (un à deux centigrammes par 24 heures), la morphine réduit exceptionnellement la diurèse ; elle n'empêche pas les médicaments cardiaques et diurétiques de produire des débâcles urinaires.

Les incidents qui peuvent surgir n'apparaissent pas autrement que des coïncidences. Au demeurant, nous avons reconnu que les effets antidiurétiques de la morphine étaient éminemment temporaires sans retentissement ultérieur sur la fonction rénale : la diurèse médicamenteuse risque peut-être de subir quelque retard, mais elle n'en survient pas moins intégralement, ou presque, par la suite.

En somme *l'administration de morphine ne comporte, pour le rein, aucun risque fâcheux en pratique.*

2° *Aux injections successives, en séries continues et prolongées*, les effets rénaux ne semblent pas s'accumuler. Au-

cune lésion durable, fonctionnelle ou anatomique, ne semble se constituer à la longue.

Du fait que la morphine est capable expérimentalement de restreindre le volume urinaire, il ne résulte d'ailleurs pas nécessairement qu'elle altère le parenchyme rénal. (On admet par exemple que les sels mercuriels déterminent une polyurie en créant une néphrite a minima et en réduisant la re-absorption de l'eau au niveau des tubes contournés ; si la morphine interrompt cette polyurie en rétablissant la ré-absorption tubulaire, ce n'est pas assez pour conclure à une lésion du parenchyme).

3° En réponse à la troisième question, il suffit de reprendre que :

— La morphine n'élève pas régulièrement l'azotémie des brightiques ou des urémiques : elle l'abaisse plus souvent.

— Elle n'accroît pas l'albuminurie : elle tend au contraire à la réduire.

— Elle n'entraîne aucune augmentation de poids systématique (c'est-à-dire aucune rétention hydro-chlorurée) chez les hydriques.

4° Certains auteurs ont prétendu que l'atropine (STAHL et WERTH, ROSTOK) et l'adrénaline pouvaient atténuer les méfaits de la morphine sur la fonction rénale. Nous n'avons aucun document personnel à ce sujet.

Il nous est apparu que l'ouabaïne et certains sympathicotiques (dérivés du benzodioxan) pouvaient vaincre ou éviter l'oligurie expérimentale provoquée chez le chien par la morphine.

Nous poursuivons l'étude des sels autres que le chlorhydrate (gluconate, phénylpropionate) qui, différents dans leur toxicité et leur activité, ne semblent pas avoir les mêmes effets sur le rein.

EN RÉSUMÉ : Les troubles sécrétoires indiscutables produits par la morphine apparaissent expérimentalement tem-

poraires ; l'inhibition n'est pas radicale; de ce fait, en pratique, les troubles ne se traduisent par aucune conséquence fâcheuse et ne retentissent guère sur la dépuración urinaire, en particulier sur le volume global des urines.

Pour l'usage thérapeutique, il ressort de nos travaux que cette entrave temporaire, apportée par les doses massives seulement, à la sécrétion urinaire, *ne doit pas conduire à priver les cardiaques du soulagement et des bénéfices incomparables de la morphine.*

Cependant, comme tout médicament actif, la morphine a ses dangers et la fonction rénale est parmi les premières à souffrir des doses excessives.

CONCLUSIONS

Le présent travail a pour dessein d'éclaircir l'arrière-pensée des dangers rénaux de la morphine et de préciser quelles réserves il convient d'apporter à l'emploi de ce médicament précieux entre tous, chez les cardiaques.

Son objet principal est de réunir des documents aussi démonstratifs que possible, tout ensemble cliniques et expérimentaux.

I. — Chez l'homme, furent étudiés, sous l'influence de la morphine : le débit urinaire, diurèse provoquée et spontanée, diurèse médicamenteuse ; le fonctionnement rénal, en une enquête systématique, selon les procédés modernes ; l'action des divers médicaments employés chez les cardiaques.

Une telle étude, pour avoir chance de réaliser un progrès sur les travaux antérieurs et d'aboutir à des résultats probants, devait se maintenir à l'abri des coïncidences cliniques qui, jusqu'ici, ont donné matière aux opinions contradictoires et entretiennent les doutes.

Elle devait procéder de manière quasi expérimentale par épreuves et contre-épreuves. Les principes, les conditions spéciales imposées par les cardiaques, oliguriques et œdématisés, ont conduit à discuter les épreuves et ont décidé le choix des techniques. Des recherches cliniques ainsi orientées ressortent les résultats suivants :

a) Aux doses habituelles de la thérapeutique (un à deux centigrammes par 24 heures), la morphine ne réduit pas sensiblement le volume urinaire global des 24 heures ; elle n'empêche pas la digitale et l'ouabaïne de déclencher d'abon-

dantes polyuries ; elle n'entrave pas l'action des diurétiques usuels ; elle ne diminue pas le pouvoir concentrateur du rein, ni ne compromet la dépuración urinaire globale ; même en injections accumulées au cours de séries continues, elle n'accroît pas l'azotémie, ne provoque aucune albuminurie ; elle ne détermine à la longue aucun trouble permanent mesurable du fonctionnement rénal.

b) En revanche, dans les minutes ou les heures qui suivent les injections de un ou deux centigrammes, la sécrétion urinaire est réduite parfois jusqu'à l'anurie ; les coefficients uréo-sécrétoires et l'épreuve de phénolsulfonephtaléine témoignent, dans plus de la moitié des cas, d'une élimination restreinte. Mais les troubles restent toujours temporaires, sans aucun déficit ultérieur permanent.

II. — Chez le chien, anesthésié au chloralose, furent étudiés les effets immédiats de la morphine injectée par voie veineuse.

A des doses qui certes apparaissent massives en comparaison de celles qui sont employées chez l'homme, mais qui restent minimes en comparaison de celles qu'utilisent couramment les expérimentateurs (centième de la dose minima mortelle), la morphine agit brutalement sur le rein, de manière constante.

Pour la diurèse on peut admettre que, en moyenne :

— avec un milligramme par kg, on obtient une oligurie franche ;

— avec un milligramme et demi par kg, anurie de quelques minutes (10 à 30 minutes) ;

— avec deux milligrammes et plus par kg, anurie de plusieurs heures.

(Ce n'est là qu'un schéma dont s'évadent nombre de cas particuliers.)

La morphine inhibe l'action des médicaments diurétiques ; mais la polyurie, ainsi empêchée ou interrompue, n'est pas définitivement supprimée ; elle se trouve seulement différée et reprend spontanément dès que l'influence, toujours tem-

poraire, de la morphine se dissipe ; fait curieux, cette polyurie retardée apparaît aussi bien avec des produits diurétiques dont les effets ont la réputation de s'épuiser très vite (composés mercuriels).

Au total, la morphine, même quand elle a bloqué le rein jusqu'à l'anurie, ne réduit parfois que de peu les pertes d'eau qu'on est en droit d'attendre d'un médicament diurétique.

Sous l'influence de la morphine, le *rein se contracte* : effet qui, à notre connaissance, n'a jamais été signalé jusqu'ici. Cette constriction rénale a pour caractère d'être :

- immédiate, débutant 20 à 50 secondes après la fin de l'injection de morphine ;

- brutale, bloquant le style contre le tambour de la capsule oncographique ;

- prolongée, d'autant plus que la dose injectée a été plus forte (de quelques minutes à plus d'une heure) ;

- non subordonnée à la chute tensionnelle (nouvel exemple d'anisergie circulatoire) ;

- évitée, semble-t-il, par la paralysie préalable des nerfs sympathiques rénaux (au moyen de dérivés du benzodioxan par exemple) ou par énervation sino-carotidienne.

Ces effets expérimentaux de la morphine ne sont jamais que *temporaires* ; mais ils laissent souvent un déficit durable de la sécrétion urinaire, en particulier dans la réponse aux substances diurétiques (puriques et mercurielles).

III. — *Sur le lapin*, nous avons étudié l'influence des cures prolongées par voie sous-cutanée.

Aucune élévation progressive et régulière de l'azotémie, aucune altération histologique des reins n'ont été notées au cours de séries ayant duré plusieurs mois, à des doses quotidiennes de 1 centigramme et plus pour des lapins de 2 kg. environ.

IV. — Des essais préliminaires sur certains sels de morphine autres que le chlorhydrate, en particulier le *phénylpropionate*, laissent supposer qu'ils ont sur le rein des effets

du même ordre mais peut-être moins accusés que ceux du chlorhydrate.

V. — Pour la thérapeutique pratique, les résultats que nous apportons donnent à retenir que :

— la morphine, aux doses élevées, a le pouvoir incontestable d'entraver la diurèse et la dépuration urinaire ;

— ses méfaits rénaux semblent pouvoir être atténués, chez l'animal, par les sympathicolytiques et corrigés par l'ouabaïne (ces résultats entrevus demandent à être confirmés par des travaux complémentaires) ;

— ses effets ne sont jamais que temporaires et n'altèrent nullement, à la longue, ni le parenchyme rénal lui-même, ni la dépuration urinaire.

Il est donc permis de continuer à prescrire la morphine chez les cardiaques, même hydropiques ou azotémiques, sans crainte d'incidents rénaux funestes, imputables à cette thérapeutique qui reste inoffensive aux doses habituelles.

Vu :
LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
A. CLERC.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD. — Influence des hydropisies sur les éliminations urinaires. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 juin 1906, bull. p. 591.)
2. ACKERLY (Robert S.). — Kidney function in Morphin addicts. (*J. A. M. A.*, 1930, 11 janv.; n° 2, vol. 91, fasc. I, n° 2, p. 79.)
3. ALBARRAN. — Polyurie expérimentale. (*Ann. des Mal. des organes gén. urin.*, août 1903, et *Association française d'Urologie*, oct. 1903.)
4. AMBARD. — De l'application de la constante uréo-sécrétoire. (*Soc. méd. des Hôp.*, 1913, 5 déc., bull. p. 765.)
5. — De l'état actuel de la constante uréo-sécrétoire. (*Presse Médicale*, 1925, 8 juill., n° 53, p. 905.)
6. — Physiologie normale et pathologie des reins (Masson, 3^e édition, 1931.)
7. ANDERES. — Uber Morphin Wirkung auf die Zirkulation. (*Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, 1913, t. LXXII, pp. 331-346.)
8. AUSTIN (Edg.), STILLMANN et Donald van SLYKE. — Factors governing the excretion rate of urea. (*Journ. of Biol. chemist.*, mars 1921, t. XLVI, n° 1, pp. 91-113.)
9. BAHN (K.), ISEBECK et LINDEMANN. — Morphin und Diurese. (*Klinische Wochenschrift*, 1930, 11 janv., p. 73.)
10. BARIETY (Maurice) et KOHLER (Denyse). — Recherches sur les asinergies circulatoires en particulier au niveau de la rate et du rein. (*Soc. de Biol.*, 1936, 29 fév., t. CXXI, p. 829, et 14 mars, p. 1087.)
11. BERNARD (Claude). — Opium et ses alcaloïdes. Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 1864, t. LIX, p. 406. (*Bull. de Thérap.*, 1869, t. LXXVII.)
12. BLUM (Léon) et SCHWAB (Henri). — L'action diurétique des composés mercuriels. (*Presse Médicale*, 1922, 16 déc., n° 100, p. 1081.)

13. BOGERT, UNDERHILL et MENDEL. — The regulation of the blood volume after injections of saline solutions. (*Amer. Journ. of Physiology*, 1916, vol. XLI, p. 189 à 218.)
14. BONJOUR. — La codéine et la morphine au point de vue hypotenseur (*Presse Médicale*, 1926, 13 oct., n° 82, p. 1283.)
15. BOUCHUT. — Recherches thérapeutiques sur les alcaloïdes tirés de l'opium. (*Bull. gén. de Thérap.*, 1872, t. LXXXII, pp. 289 et 337.)
16. BOUVERET. — Œdème pulmonaire brightique suraigu avec expectoration albumineuse. (*Revue de Médecine*, 1890, p. 241.)
17. BROUARDEL. — Discussion de la communication de Huchard sur « l'œdème aigu du poumon ». (*Acad. de Méd.*, 1897, 27 avril, p. 507.)
18. BRULL. — Recherches expérimentales sur les actions cardiovasculaire et diurétique des sels calciques. (*Arch. intern. de Méd. expér.*, 1925, t. I, pp. 613-647.)
19. CAHEN (Raymond). — Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale à la morphine. (*Th. en Pharmacie*, 1936.)
20. CALVET (Léopold). — Essai sur le morphinisme aigu et chronique. Etude expérimentale et clinique sur l'action physiologique de la morphine. (*Th. Paris*, 1876, t. IV, n° 502.)
21. CAMBIER. — Application de la théorie de Rehberg à l'étude clinique des affections rénales et du diabète. (*Ann. de Méd.*, 1933, t. XXXIV, p. 360, et 1934, t. XXXV, pp. 196 et 273.)
22. CASTAIGNE et CHAUMERLIAC. — Les azotémies d'origine extrarénale. (*Journ. Méd. Français*, 1933, sept., t. XXII, n° 9.)
23. CASTAIGNE. — L'exploration fonctionnelle des reins et de la dépuratation urinaire. (*Journ. Méd. Français*, 1936, janv., t. XXV, n° 1.)
24. — L'eau de l'organisme. Son élimination urinaire et sa rétention dans les tissus. (*Journ. Méd. Français*, 1936, sept., t. XXV, n° 9, pp. 295-328.)
25. CLERC (A.). — Le traitement des arythmies. (*La Médecine*, Paris, 1929, t. X, n° 18.)
26. CLERC, STERNE et PARIS. — Sur quelques points concernant l'action de l'alcool octylique primaire et de certains corps tensio-négatifs sur le rein. (*Annales de Médecine*, 1936, juin, t. XXXVIII, n° 1.)
27. CLERC, PARIS, MACREZ. — Etude expérimentale de l'influence de divers sels de morphine sur le rein et la diurèse. (*C. R. Société de Biologie*, t. CXXIV, février 1937.)

- 27 bis. CLIFFORD ALLBUTT. — On the hypodermic use of morphin in diseases of the heart and great vessels. (*The Practitioner*, 1869, déc., t. III, pp. 342 à 346.)
28. COTTET (Jules). — Appréciation de l'activité fonctionnelle rénale, d'après la valeur du rapport du taux de l'urée sanguine à l'urée urinaire des 24 heures. (Rapport uréique hémato-urinaire.) (*Presse Médicale*, 1933, 22 mars, p. 457.)
29. — Etude physiologique et clinique des troubles de l'élimination urinaire de l'eau. (1 vol.).
30. DAVIS (B. F.). — Relation of Morphin to postoperative complications and immunity. (*J. A. M. A.*, 1916, 22 janv., vol. LXVI, p. 252.)
31. DEBOVE. — A propos de la communication de Huchard sur « l'œdème aigu du poumon ». (*Acad. de Méd.*, 1897, 27 avril, p. 509.)
32. DELAMARE (Jean). — Sécrétion rénale et tension superficielle. (*Th. Paris*, 1936, Arnette.)
33. DIEULAFOY. — Œdème suraigu brightique. (*Traité de Path. interne.*)
34. VAN EGMOND (A. A. J.). — Ueber die Wirkung der Morphin auf das Herz. (Zugleich ein beitrage zur frage der morphinge wöhnung.) (*Archiv. f. experimentelle pathologie und pharmak.*, 1911, t. LXV, pp. 197-213.)
35. EPSTEIN. — Uber Unterschiede der Diurese nach perolaler und intravenöser Flussigkeitszufuhr und ihre Anderung durch Schlafmittel. (*Arch. f. exp. Path.*, 1929, vol. CXII, p. 236.)
36. EWALD. — Ueber subacute Herzschwäche im verlaufe von Herzfehlern nebst bemerkungen zur therapie der Herzkrankheiten. (*Berlin Klin. Woch.*, 1901, 21 oct., n° 42, p. 1059.)
37. EWALD. — Injection de morphine chez les cardiaques. (*Gaz. hebdomadaire*, 1901, p. 561, et in *Lyon Méd.*, 1901, t. II, p. 273.)
38. FEE (A. R.). — The renal excretion of chlorides and water. (*Journ. Pharm. and exp. Therap.*, 1928, vol. XXXIV, pp. 305-316.)
39. — Studies of water diuresis. Part I. The effect of decerebration anesthesia and morphin upon water diuresis. (*Journ. of Physiol.*, 1929-1930, vol. LXVIII, pp. 38-44.)
40. FIESSINGER (Ch.). — Les petites doses médicamenteuses en thérapeutique cardiaque. (*Journ. des Praticiens*, 1912, 23 oct., n° 42 bis, p. 681.)
41. FONSSAGRIVES. — Opium. (*Dict. Dechambre.*)

42. FREYBERG. — Le choix d'interprétation des tests d'insuffisance rénale. (*J. A. M. A.*, 1935, 16 nov., vol. CV, n° 20, p. 1575.)
43. FRÖHLICH et ZAK. — Theophyllin und seine Gewebswirkung als Mittel zur Protenzierung von Giften und Arzneien. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, f. CXXI, pp. 108-130.)
44. FRUGONI. — Œdema pulmonare acuto. (Rome, 1930.)
45. GOVAERTS. — L'exploration de la fonction rénale par les procédés de Van Slyke et de Rehberg. (*Scalpel*, 1932, n° 3, p. 65.)
46. GOVAERTS (Paul). — Le fonctionnement du rein malade. (Masson, 1936.)
47. GUBLER. — De l'antagonisme de l'opium et du sulfate de quinine. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1858, 10 fév., bull. p. 18.)
48. — Des indications comparées de la morphine et de la digitale dans le cours des affections organiques du cœur. (*Journ. de Thér.*, 1877-1878, nos 10, 20, 23, pp. 361, 810, 887.)
49. GUINARD. — La morphine et l'apomorphine. (Etude expérimentale de Pharmacodynamie comparée. 1 vol., 728 pages, 1898.)
50. HAINES (W. H.) et MILLIKEN (L. F.). — Renal Function. The results of experimental work with Morphin and Atropin. (*J. A. M. A.*, 1925, vol. LXXXV, n° 24, p. 1853.)
51. HAMBURGER (Jean). — Physiologie de l'innervation rénale (*Thèse Paris*, 1936, Masson.)
52. HARVIER (P.). — Usage de la Morphine contre l'œdème aigu du poumon. (*Nouveau Traité de Médecine Roger, Vidal, Teissier*, Paris, Masson, 1936, vol. XI, p. 459.)
53. HAYEM. — Leçons de Thérapeutique. 1891.
54. HENNS. — La pathogénie de l'albuminurie. (Strasbourg, 1926.)
55. HERVOUET (Prudent-René). — De l'emploi de la morphine dans les maladies du cœur. (*Thèse Paris*, 1891, t. XII, n° 31.)
56. HIRANO (Shigeo). — Ueber die Wirkung der Morphin auf die Harnblase der Kanincheus. (*The keijo journal of medicine*, 1933, 30 juin, vol. IV, n° 3, pp. 300-313.)
57. HOPMANN (R.). — Die Diuresesteigerung dureh Morphin und andere Schlefmittel bei Erkrankungen der Kreislaufapparates. (*Zeitschrift f. Klinische Medizin*, 1928, vol. CVII, pp. 582-605.)
58. HOUSSAY, LEWIS, MOLINELLI. — Adrénaline et hyperglycémie par la morphine. (*C. R. Soc. Biologie* 1924, fasc. II, p. 1013.)

59. HUCHARD. — De la guérison rapide des accès d'asthme par l'emploi des injections hypodermiques de morphine et de l'emploi eupnéique de l'opium. (*Journ. de Thér. de Gubler*, 1876, et *Union Médicale*, 1878, t. XXVI, pp. 122-133.)
60. — De la médication opiacée dans l'anémie cérébrale due aux affections du cœur. (Insuffisance et rétrécissement aortique.) Application au traitement des anémies en général. (*Journ. de Thér. de Gubler*, 1878, t. IV, pp. 1 et 48.)
61. — Des angines de poitrine. (*Revue de Médecine*, 1883, t. III, pp. 279, 469, 662, 745.)
62. — Maladies du Cœur et des Vaisseaux, 1887.
63. — De l'œdème aigu du poumon. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1890, bull., p. 321.)
64. — L'albuminurie des morphinomanes et l'action de la morphine sur la tension artérielle. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1890, 9 mai, bull., p. 397.)
65. — La morphine dans les maladies du cœur. Revue générale de Clinique et de Thérapeutique. (*Journal des Praticiens*, 1892, 6 janv., n° 1, p. 5.)
66. — Les médications inutiles ou dangereuses dans l'angine de poitrine. Revue générale de Clinique et de Thérapeutique (*Journal des Praticiens*, 1892, 28 sept., t. VI, n° 39, p. 609.)
67. — L'œdème aigu du poumon et son traitement. (*Rev. intern. Méd. et Chir.*, nov. 1895.)
68. — L'œdème aigu du poumon. (*Acad. de Méd.*, 1897, 27 avril, p. 493.)
69. — Médication par la Morphine. (*Thérapeutique clinique*, Baillière, 1909, chap. XXXIII, p. 491.)
70. HUCHARD et FIESSINGER. — La Thérapeutique en 20 médicaments. (Maloine, 1921, p. 267.)
71. HUFELAND. — Médecine Pratique, 1800 ; Traduction Jourdan, Opium, p. 597.
72. ISAAC (O.). — Action physiologique de la morphine. (*Britisch Med. Journ.*, mai 1878.)
73. JACOBOWUS. — L'emploi et l'effet des injections intra-veineuses de morphine. (*Nordish Medicinsk Tidskrift*, 1933, 7 oct., n° 40.)
74. JOSUE (O.) et PARTURIER (Maurice). — Signification de l'azotémie chez les cardiaques. (*Presse Médicale*, 1917, 3 mai n° 25, p. 249.)

75. JOSUE et PARTURIER. — De l'insuffisance rénale chez les cardiaques asystoliques ; les faux cardiaques. (*Journ. Méd. Français*, 1918, juillet, p. 118.)
76. LABORDE. — Action de l'opium et de ses alcaloïdes. (*Bull. de Thér.*, 1873, t. LXXXV, p. 337 ; *Tribune Médicale*, 1876 et *Gaz. des Hôp.*, 1877.)
77. LANGERON, PAGET et FRUCHART. — Méthodes nouvelles d'exploration rénale chez les cardio-rénaux. (*Questions médicales d'actualité* (Lille), 1936, avril, mai, juin, nos 4, 5, 6.)
78. — Le fonctionnement du rein chez les cardiaques. (*Presse Méd.*, 1936, 12 août, n° 65, p. 1289.)
79. LAUBRY et ESMEIN. — La médication opiacée dans les affections cardio-vasculaires. (*Paris Méd.*, 19 octobre 1918, t. XXIX, n° 42, p. 296.)
80. LAUNOY. — Notions de Pharmacodynamie. Leçons sur la toxicité. (Baillière, 1936.)
81. LEGUEU, AMBARD et CHABANIER. — Etude de la concentration maxima dans ses rapports avec l'azotémie. (*Arch. Urol. de l'Hôp. Necker*, 1913, t. I, fasc. 2, pp. 275-293.)
82. LEVINSTEIN (Edouard). — La Morphinomanie. Traduction française. (Masson, 1876.)
83. — Abus des injections de morphine. (*Bull. Gén. de Thér.*, 1876, t. XC.)
84. LÉVY (J.) et DITZ (E.). — Sur quelques amines à fonction éther oxyde phénolique inversant certaines actions pharmacodynamiques de l'adrénaline. (*Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1934, t. XLVII, p. 138.)
85. MALMEJAC. — Nerfs dépresseurs et diurèse. (*Soc. de Biol.*, 1934, bull., t. CXVI, p. 532.) — Nerfs dépresseurs et diurèse. Part de l'adrénalisation dans les phénomènes observés. (*Soc. de Biol.*, 1935, t. CVIII, p. 163.)
86. MARCOLONGO (F.). — Valeur de l'épreuve de l'« urca clearance » en clinique. (*Archivio per la Scienze Mediche*, 1936, août, t. LX, n° 2, pp. 337 à 398.)
87. MARIE (Pierre). — Eloge de Charcot. (*Acad. de Méd.*, 1925, 26 mai, et *Rev. de Neurologie*, 1925, t. I, p. 729.)
88. MARTIN. — Injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine. (*Gaz. des Hôp.*, 1877.)
89. MERKLEN (Pr.), MINVIELLE et CLAZEL. — L'épreuve de la psp chez le vieillard. Rein sénile et troubles circulatoires. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1923, 15 juin, bull., p. 929.)
90. MERKLEN (Prosper). — L'épreuve de la psp. (*La Médecine*, 1923.)

91. MEYER et GOTTLIEB. — Lehrbuch der experimentelle Pharmacologie, 1910, p. 28.
92. MORAT (Daniel). — Le sang et les sécrétions au cours de la morphinomanie et de la désintoxication. (*Thèse Paris*, 1910-1911, t. XXXIII, n° 442.)
93. PAILLARD. — A propos des épreuves de Volhard dans l'étude du fonctionnement rénal. (*Presse Méd.*, 1931, 9 déc., p. 1824.)
94. PAISSEAU. — Sur l'élimination et la rétention de l'urée dans l'organisme malade. (*Thèse Paris*, 1905-1906, t. XXXVI.)
95. PASTEUR VALLERY-RADOT et DELAFONTAINE. — Les épreuves de l'élimination de l'eau dans l'insuffisance rénale. (*Congrès d'Evian sur l'insuffisance rénale*, 1933, 18-20 sept.)
96. PAULESCO, MARZA et TRIFU. — Les lois d'Ambard et sa constante sont erronées. (*Journ. d'Urologie*, févr. 1924.)
97. PICARD. — Action de la morphine chez les chiens. Sur les phénomènes qui suivent les injections de morphine. (*Soc. de Biol.*, 1878, 13 fév., Mémoires, p. 13, et *Acad. des Sciences*, mai 1878.)
98. PICARD et REBATEL. — Action des sels de morphine sur le cœur. (*Soc. de Biol.*, 1878, p. 145.)
99. POLONOWSKI et BOULANGER. — La valeur du coefficient ammoniacal en clinique. (*Presse Méd.*, 1929, 23 mars, n° 24, p. 587.)
100. — L'ammoniurie. Test de l'équilibre acido-basique et des fonctions rénales. (*Paris Méd.*, 1931, 24 janv., p. 81.)
101. — L'ammoniaque urinaire dans les néphrites et les néphroses. (*Presse Méd.*, 1932, 11 mai, n° 38, p. 749.)
102. POTAIN. — Traitement des maladies du cœur. Clinique médicale de la Charité, 1894. (*Leçons cliniques*, XXI, XXII, XXXIII.)
103. RATHERY et FROMENT. — Maladies des reins. (*Collection Gilbert et Fournier*, 1935.)
104. RENAUD (Maurice). — La morphinisation dans les affections chroniques. Son inutilité, ses inconvénients. Facilité de sa cure. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1923, 9 fév., bull., t. XLVII, p. 215.)
105. RENAULT (Al.). — Influence des injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine contre la dyspnée (*Union Méd.*, 1874.)
106. RENAULT (Louis). — De l'opium dans la médication tonique. (*Thèse Paris*, 1876.)
107. ROSENBAACH. — Herzsclawache und Morphiurn Injec. (*Muenchener Medizinische Wochenschrift*, 1904, 16 août, t. LI, pp. 1464-1466.)

108. RUNEBERG (J. V.). — Un cas de myocardite étendue avec paralysie subite du cœur immédiatement après une injection sous-cutanée de morphine. (*Finska läkaresälls kapets Hand, lingar*, Helsingfors, 1832, Halft IV, p. 222.)
109. SCHROEDER. — Ueber die Wirkung der Coffeine als Diureticum. (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, 1887, t. XXII, pp. 39-61.)
110. SÉE (Germain). — Diagnostic et traitement des maladies du cœur et surtout de leurs formes anormales. (*Leçons de Charité*, publiées en 1878.)
111. SENDRAIL et VASSAL. — Les hyperglycémies morphiniques. (*Paris Méd.*, 1934, 29 déc., t. XXIV, n° 52, p. 529.)
112. SERGENT. — Œdème aigu du poumon. (*Les grands syndromes respiratoires*, t. II, pp. 483 et 484.)
113. SISK (Ira. R.) et BEYER (William S.). — The effect of Morphine on the function of the normal and the pathologic kidney. (*J. A. M. A.*, 1928, 30 juin, vol. XC, fasc. 2, p. 2082.)
114. SLOCUM. — Morphin. Its use before and after operations. (*J. A. M. A.*, 1925, 25 avril, vol. LXXXIV, n° 17, pp. 1264-1266.)
115. VAN SLYKE (Donald D.). — La formule uréo-sécrétoire d'Am-bard et les résultats de Austin, Stillman et Van Slyke. (*Presse Méd.*, 1927, 16 fév., p. 214.)
116. SOLLMANN (Torald) et HANZLIK (Paul). — An introduction to experimental pharmacology. (Philadelphie, 1928.)
117. SOULIER. — La morphine et ses indications. (*Soc. Nat. de Méd. de Lyon*, 3 mai 1909, in *Lyon Méd.*, 1909, vol. I, p. 1114.)
118. SPERANSKAJA-STEPANOVA. — Ueber die Wirkung von Morphin auf die Harnausscheidung. (*Zeitschrift für die Gesamte experimentelle Medizin*, 1933, vol. LXXXVIII, pp. 642-649.)
119. STEHLE and WESLEY BOURNE. — The effects of morphin and other on the function of the kidneys. (*Arch. of Intern. Med.*, 1928, vol. XLII, pp. 248-256.)
120. SZOLLOSI. — Etude des variations de la toxicité de la novocaïne et de la morphine en fonction des acides qui les salifient. (*Thèse Paris*, 1936.)
121. TROUSSEAU et BONNET. — Considérations sur les effets produits par la morphine. (*Bull. gén. de Thér. Méd. et Chirurg.*, 1832, t. II.)

122. VALENTI (Adriano). — Experimentelle Untersuchungen uber den chronischen Morphinismus ; Kreislauf storungen hervogernfen durch das Serum morphinisticher Tiere in den Abstinenzperiode. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1914, t. LXXV, p. 437.)
123. VAQUEZ. — Médicaments et médications cardiaques. (Baillière, 1925.)
124. VAQUEZ et COTTET. — Epreuve de la diurèse provoquée. Polyurie expérimentale. (Valeur séméiologique du rythme d'élimination urinaire de l'eau et des chlorures.) (*Presse Méd.*, 1912, 27 nov., p. 993.)
125. VASSE (Charles). — Contribution à l'emploi de la morphine dans certaines affections cardiaques. (*Thèse Paris*, 1930.)
126. VERCAUTEREN. — Influence de la morphine sur les réflexes vasomoteurs du sinus carotidien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, bull., fasc. 1, p. 563.)
127. VIBERT. — Etudes pratiques sur les injections sous-cutanées de morphine. (*Journ. de Thér.*, 1875, 25 fév., n° 4 et suivants, pp. 129, 214, 453, 577, 625, 752, 787.)
128. VILLARET, JUSTIN BESANÇON, CACHERA. — Les anisergies circulatoires. (*Presse Méd.*, 1931, 28 oct., n° 86, p. 1573).
129. VULPIAN. — Leçons sur l'appareil vaso-moteur, 1875, t. II, p. 746.
130. WIDAL, LEMIERRE, PASTEUR VALLERY-RADOT. — Exploration fonctionnelle des reins. Pathologie des reins. (*Traité de Médecine Vidal, Roger, Teissier*, fasc. XVII.)
131. WIDAL, WEILL, PASTEUR-VALLERY-RADOT. — Epreuve de psp. Parallélisme avec l'excrétion de l'urée chez les Brightiques. (*Presse Méd.*, 1914, n° 59, p. p. 565.)
132. WITKOWSKI. — Uber Morphiwm Wirkung. (*Arch. f. exp. Path. und. Pharm.*, vol. VII, p. 249.)
133. ZUNZ. — Pharmacologie générale, 1930 (Masson), et Pharmacologie spéciale, 1932 (Masson).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	15
Etudes sur l'opium avant Huchard	16
Notions acquises sur les effets rénaux avant Huchard	19
Revirement de Huchard (Mort de Charcot)	25
Travaux et opinions modernes	27
PARTIE CLINIQUE	33
<i>Chapitre I. — PRINCIPES ET TECHNIQUES DES RECHER-</i> <i>CHES</i>	35
A. — PRINCIPES	35
<i>Principes théoriques</i>	36
<i>Réalisation pratique</i>	37
B. — TECHNIQUES	39
I. — <i>Administration de la morphine. Doses</i>	39
II. — <i>Choix des épreuves</i>	40
Elimination de l'eau	41
Elimination de l'urée	46
Elimination des chlorures	53
Elimination des colorants	54
Autres éliminations (créatinine, méthode de Reh- <i>berg, indoxyle)</i>	55
III. — <i>Diurèse médicamenteuse</i>	58
<i>Chapitre II. — OBSERVATIONS ET RESULTATS CLINI-</i> <i>QUES</i>	61
<i>Chapitre III. — CONCLUSIONS CLINIQUES</i>	127
EXPOSÉ ANALYTIQUE DES RÉSULTATS	127

<i>Albuminurie</i>	128
<i>Diurèse spontanée et provoquée</i>	129
<i>Élimination de l'urée</i>	132
RÉSUMÉ GÉNÉRAL	135
CRITIQUE DES RÉSULTATS CLINIQUES	136
PARTIE EXPERIMENTALE	139
<i>Chapitre I. — EXPERIENCES SUR LE CHIEN</i>	141
TECHNIQUES	142
PROTOCOLES	145
RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX	166
<i>Albuminurie et hématurie</i>	166
<i>Action sur le volume du rein</i>	167
<i>Action sur la diurèse</i>	171
CRITIQUE ET COMPARAISON AVEC TRAVAUX ANTÉRIEURS	173
MÉCANISME DE L'ANURIE MORPHINIQUE EXPÉRIMENTALE	180
<i>Chapitre II. — EXPERIENCES SUR LE LAPIN</i>	183
Essai sur l'action comparée des divers sels de morphine	187
Déductions thérapeutiques	189
Conclusions générales	193
Bibliographie	197

